

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Patent
Language

English

Accession Number
1994:173508

Reference Number
120:173508

CAplus Answer Number 11 - © 1999 ACS

Title
Preparation and formulation of 2-(2-pyridylmethylthio)benzimidazole derivatives and analogs as antiulcer agents

Inventor Name
Katano, Kyoaki; Ogino, Hiroko; Matsuhashi, Yuji; Hiranuma, Toyoichi; Tsuruoka, Takashi; Hirano, Fumiya;
Yuda, Yasukatsu; Nishio, Motohiro; Machinami, Tomoya; et al.

Patent Assignee
Meiji Seika Kaisha, Ltd., Japan

Publication Source
Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 38 pp.

Identifier-CODEN
JKXXAF

Patent Information

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 02049774	A2	19900220	JP 1989-58459	19890310

Priority Application Information
JP 1988-113237 19880510

Abstract
The title compds. [I; R1-R4 = H, halo, (halo)alkyl, (halo)alkoxy, (un)substituted NH₂, N, O, or S-contg. 5- or 6-membered heterocyclic amino; or R3R4 = (CH₂)_m; m = 2, 3; R5 = OH or its alkali or alk. metal salt, alkoxy, (5-methoxy-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxy, (un)substituted NH₂; R6 = H, halo, alkyl, alkoxycarbonyl, acyl; X = N, (un)substituted CNH₂; n = 1-3; p = 0-2], useful for treatment of stomach and duodenum ulcers, are prep'd. Thus, p-CIC₆H₄CONHCH(CO₂Et)₂ was stirred 30 min with EtONa in EtOH under ice-cooling and a soln. of 5-chloromethyl-2-[(3,5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]benzimidazole in EtOH added and then the soln. was stirred overnight at room temp. to give a di-Et malonate deriv. The latter was saponified with 1 N aq. NaOH in EtOH to a malonic acid monoethyl ester deriv. which was decarboxylated by heating at 100° under vacuum to give I (R1 = R3 = Me, R2 = OMe, R4 = H, R5 = OEt, R6 = p-CIC₆H₄CO, X = N, n = 1, p = 0). I (R1 = H, R2 = OMe, R3 = Me, R4 = H, R5 = OH, R6 = p-CIC₆H₄CO, n = p = 1) at 1 times. 10-5 M in vitro inhibited 94.6 and 96.6% at pH 7.4 and 6.1, resp., H⁺ + K⁺-ATPase vs. omeprazole 55.5 and 98.2%, resp. A total of 66 I were prep'd. and addnl. 13 I were tested in the above enzyme assay. Tablets and capsules contg. 2 specific I were formulated.

International Patent Classification
International Patent Classification, Main

C07D235-28

International Patent Classification, Secondary
C07D401-12; C07D405-00

Graphic

Document Type

Patent

Language

Japanese

Accession Number

1990:478395

Reference Number

⑯日本国特許庁 (JP) ⑮特許出願公開
 ⑰公開特許公報 (A) 平2-49774

⑪Int.Cl.
 C 07 D 235/28
 401/12
 405/00

識別記号

庁内整理番号

6529-4C
 6742-4C
 6742-4C※

⑬公開 平成2年(1990)2月20日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全38頁)

⑭発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体および抗潰瘍剤

⑮特 願 平1-58459

⑯出 願 平1(1989)3月10日

優先権主張 ⑰昭63(1988)5月10日 ⑯日本(JP) ⑮特願 昭63-113237

⑰発明者 片野 清昭 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社
 薬品研究所内

⑰発明者 萩野 裕子 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社
 薬品研究所内

⑰発明者 松橋 祐二 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社
 薬品研究所内

⑯出願人 明治製菓株式会社 東京都中央区京橋2丁目4番16号

⑯代理人 弁理士 佐藤 一雄 外2名

最終頁に続く

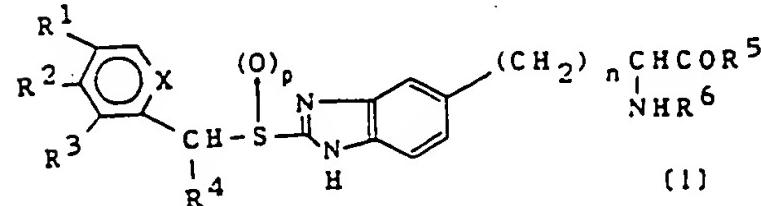
明細書

1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体および抗潰瘍剤

2. 特許請求の範囲

1. 下記の一般式 (I) で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩。



(式中、R¹、R²、R³、R⁴は、同一もしくは異なるてもよくて、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基（ハロゲン原子を含んでもよい）、低級アルコキシ基（ハロゲン原子を含んでもよい）または、式：-NR⁷R⁸で表わされる基（R⁷およびR⁸は、同一または異なるてもよい）または、式：-NR⁹R¹⁰で表わされる基（R⁹、R¹⁰はR⁷、R⁸と同じ意味を表わすが互いに同一または異なるてもよい）を、R⁶は水素原子、ハロゲン原子を含んでもよい低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、またはアシル基を、Xは空素原子または式：-CNR¹¹R¹²で表わされる基（R¹¹およびR¹²はR⁷、R⁸と同じ意味を表わすが互いに同一または異なるてもよい）を、

っていてもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接空素原子と共に場合によりさらに空素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのある5もしくは6員環を形成してもよい）を示し、あるいはR³とR⁴は両者が互いに結合して式：-

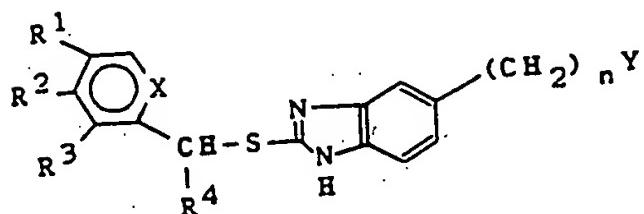
(CH₂)_m-で表わされる基（mは2または3示す）を形成してもよく、R⁵は水酸基、O-Mで表わされる基（Mはアルカリ金属またはアルカリ土類金属を示す）、低級アルコキシ基、(5・メチル・2・オキソ・1・3・ジオキソール・4・イル)メトキシ基、または式：

-NR⁹R¹⁰で表わされる基（R⁹、R¹⁰はR⁷、R⁸と同じ意味を表わすが互いに同一または異なるてもよい）を、R⁶は水素原子、ハロゲン原子を含んでもよい低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、またはアシル基を、Xは空素原子または式：-CNR¹¹R¹²で表わされる基（R¹¹およびR¹²はR⁷、R⁸と同じ意味を表わすが互いに同一または異なるてもよい）を、

n は 1、2 または 3 を、 p は 0、1 または 2 を、
それぞれ示す。)

2. 請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体またはその塩を有効成分とする抗潰瘍剤。

3. 下記の一般式 [II] で表わされる化合物。



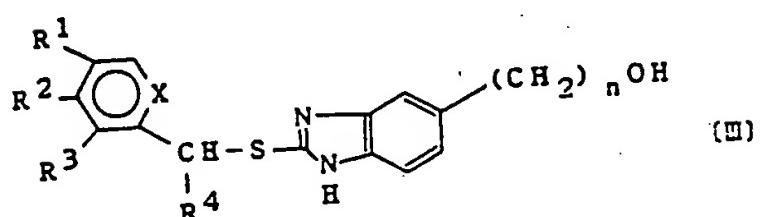
[式中、R¹、R²、R³、R⁴は、同一もしくは異なるてもよくて、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基（ハロゲン原子を含んでもよい）、低級アルコキシ基（ハロゲン原子を含んでもよい）、または式：-NR⁷R⁸で表わされる基（R⁷およびR⁸は、同一または異なるてもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接空素原子と共に場合によりさらに空素原

ロゲン原子、低級アルキル基（ハロゲン原子を含んでもよい）、低級アルコキシ基（ハロゲン原子を含んでもよい）または、式： $-NR^7R^8$ で表わされる基（ R^7 および R^8 は、同一または異なるてもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接空素原子と共に場合によりさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのあるもしくは六員環を形成してもよい）を示し、あるいは R^3 と R^4 は両者が互いに結合して式： $-(CH_2)_m-$ で表わされる基（ m は 2 または 3 を示す）を形成してもよく、X は窒素原子または式： $-CNR^{11}R^{12}$ で表わされる基（ R^{11} および R^{12} は、 R^7 、 R^8 と同じ意味を表わすが互いに同一または異なるってしてもよい）を、n は 1、2 または 3 を、それぞれ示す。）

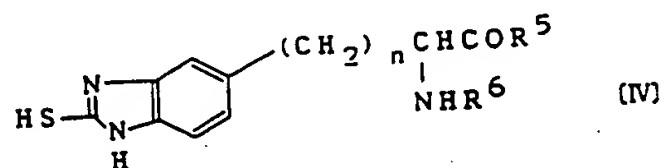
5. 下記の一般式 (IV) で表わされる化合物。

子、酸素原子または硫黄原子を含むことのある⁵
もしくは6員環を形成してもよい)を示し、ある
いはR³とR⁴は両者が互いに結合して式:-
(CH₂)_m-で表わされる基(mは2または3
示す)を形成してもよく、Xは窒素原子または式:
-CNR¹¹R¹²で表わされる基(R¹¹およびR¹²
は、R⁷、R⁸と同じ意味を表わすが互いに同一
または異なっていてもよい)を、Yはハロゲン原
子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリール
スルホニルオキシ基を、nは1、2または3⁶を、
それぞれ示す。)

下記の一般式 (III) で表わされる化合物。



[式巾、R¹、R²、R³、R⁴は、同一もししくは異なっていてもよくて、それぞれ水素原子、ハ



(式中、R⁵は水酸基、O-Mで表わされる基(Mはアルカリ金属またはアルカリ土類金属を示す)、低級アルコキシ基、(5・メチル・2・オキソ・1・3・ジオキソール・4・イル)・メトキシ基、または式: -NR⁹R¹⁰で表わされる基(R⁹およびR¹⁰は、同一または異なっていてもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接空炭原子と共に場合によりさらに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのある5もしくは6員環を形成してもよい)を示し、R⁶は水素原子、ハロゲン原子を含んでもよい低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、またはアシリル基を、nは1、2または3を、それぞれ示す。)

3. 免明の詳細な説明

(免明の背景)

産業上の利用分野

本発明は、胃または十二指腸潰瘍の治療剤として有用な新規なベンズイミダゾール誘導体、およびこの化合物の胃または十二指腸潰瘍の治療剤としての用途に関するものである。

從來技術

近年、胃壁細胞において $H^+ - K^+$ で活性化される性質を有する $H^+ + K^+ - ATPase$ が胃酸分泌を司っていることが見いだされた。この酵素は、胃壁細胞に特異的に存在する酵素でプロトンポンプの key 酵素の役割を担い、この酵素の阻害剤が有用な胃酸分泌抑制剤となりうることが明らかにされた。この $H^+ + K^+ - ATPase$ 阻害作用を有する化合物としては、オメプラゾール (Omeprazole) (特開昭54-141783号公報参照)、NC-1300 (特開昭61-60660号公報参照) に代表されるベンズイミダゾール誘導体が挙げられる。

本企画が解決しようとする問題点

チオブチランニルに代換される $\text{H}^+ + \text{K}^+ -$

A T Pase 阻害剤およびシメチジンに代表されるヒスタミンH₂受容体拮抗剤は、強い胃酸分泌抑制作用を有するが故に、優れた治療効果を示す。しかしながら、これらの薬剤は、完治により該薬剤の投与を中断すると潰瘍が再発する例が多いので抗潰瘍剤としては十分とは言い難く、また化合物の安定性にも問題がある、改良が望まれているのが現状である。

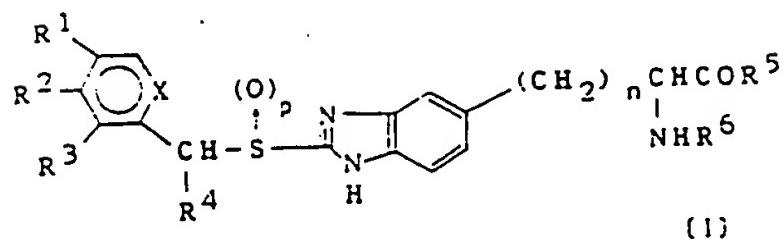
問題点を解決するための手段

そこで本発明者は、再発防止効果を有し、かつ安定で長期投与が可能な抗潰瘍剤を開発するために、従来の研究した結果、後記の薬理試験例で示されるように、胃酸分泌抑制作用と胃腸細胞保護作用を併せもつアミノ酸骨格を有する新規なベンズイミダゾール誘導体を見いだし、本発明を完成した。

〔全文の概要〕

六

本発明は、先ず胃または十二指腸潰瘍の治療剤として有用な新規なベンズイミダゾール誘導体に関するものであり、この本発明による新規化合物は一般式〔1〕で表わされるベンズイミダゾール誘導体またはその塩である。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、同一もしくは異なっていてもよくて、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基(ハロゲン原子を含んでもよい)、低級アルコキシ基(ハロゲン原子を含んでもよい)または、式: $-NR^7R^8$ で表わされる基(R^7 および R^8 は、同一または異なるいててもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基(ハロゲン原子を含んでもよい))。

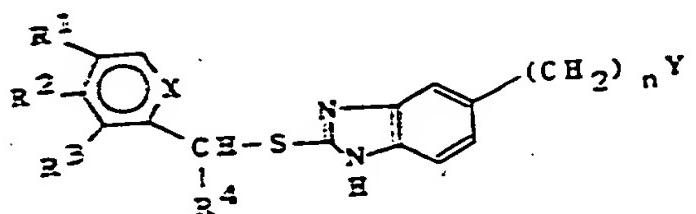
アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接する窒素原子と共に場合によりさうに窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのある（もしくは6員環を形成してよい）を示し、あるいは R^3 と R^4 は両者が互いに結合して式：
 $- (CH_2)_m -$ で表わされる基（ m は 2 または 3 示す）を形成してもよく、 R^5 は水酸基、O-M で表わされる基（M はアルカリ金属またはアルカリ土類金属を示す）、低級アルコキシ基、（5-メチル・2-オキソ・1, 3-ジオキソール・4-イル）メトキシ基、または式：
 $- NR^9 R^{10}$ で表わされる基（ R^9 、 R^{10} は R^7 、 R^8 と同じ意味を表わすが互いに同一または異なるっていてよい）を、 R^6 は水素原子、ハロゲン原子を含んでもよい低級アルキル基、低級アルコキカルボニル基、またはアシル基を、X は窒素原子または式： $- CNR^{11} R^{12}$ で表わされる基（ R^{11} および R^{12} は、 R^7 、 R^8 と同じ意味を表わすが互いに同一または異なるっていてよい）を、p は 0、1 または 2 を、n は 1、2 または 3 を、

モルモット・

本発明はまた、この斬新なベンズイミダゾール誘導体およびその塩の抗潰瘍剤としての用途に関するものである。

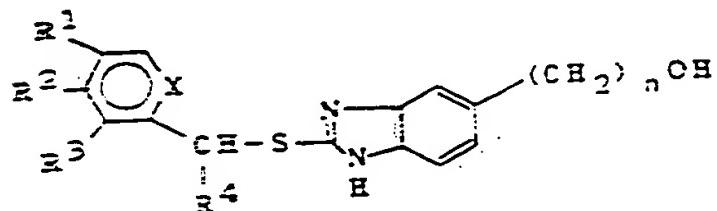
すなわち、本発明による抗流動剤は、一般式
〔1〕で表わされるベンズイミダゾール誘導体ミ
ニテの塩を有効成分とするものである。

さうに本発明は、上記の一般式〔I〕で示される芳香族類として有用な新規なベンズイミダゾール誘導体またはその塩の合成中間体である、下記の一般式〔II〕で表わされる化合物またはその塩に着目する。



(三中、R¹、R²、R³、R⁴は、同一もししくは異なるっていてもよくて、それぞれ水素原子、ハ

主(四)で表わされる化合物またはその塩にも関
する。

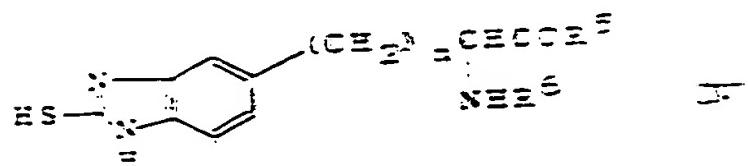


(式二、R¹、R²、R³、R⁴は、同一もしくは異なるていてもよくて、それぞれ水素原子、ハニデン原子、五級アルキル基（ハロゲン原子を含んでもよい）、五級アルコキシ基（ハロゲン原子を含んでもよい）、または式：-NR⁷R⁸で表わされる基（R⁷およびR⁸は、同一または異なるていてもよくて、それぞれ水素原子または五級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して五級亜青原子と共に場合によりさうに型青原子、或青原子または両青原子を含むことのあるかしくはも質端を形成してもよい）を示し、あるときは式三と式四は両者が互いに結合して式一

ロゲン原子、長鎖アルキル基（ヘロゲン原子を含んでらよい）、長鎖アルコキシ基（ハニイーン原子を含んでらよい）、または式 $-NR^1_2$ で表わされる基（ R^1 および R^2 に、同一または異なっていてらよくて、それぞれ本素原子または長鎖アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して長鎖空素原子と共に場合によりさうに三素原子、或は原子または硫黄原子を含むことのあらうもしくはら員環を形成してらよい）を示し、あるいは R^3 と又 R^4 は両者が互いに結合して式 $-$ （ CH_2 ） n -で表わされる基（ n は2または3を示す）を表してもよく、又は空素原子または式 $-CNR^5R^6$ で表わされる基（ R^5 と R^6 は、 R^1 、 R^2 と同じ意味を表わすが互いに同一または異なるていてらよい）を、又はヘニイーン原子、アリニルスルホニルオキシ基またはアリニルスルホニヨニシ基を、ヨヒニ、2ミニニヨヒニ、テルミニテス。

また、今後は、一般式(正)で表わさることと
する。これは、一般式(正)の英訳化言葉である。下記の一

また上記式は、上記の一般式 (I) で示された
技術規範として有用な断続ベンズイミダゾール
誘導体またはその他の適当な化合物に置換してある。
下記の一般式 (IV) で示された化合物群によ
る結果を算する。



キソ・1・3・ジオキソール・4・イル)メトキシ基、または式: $-NR^9R^{10}$ で表わされる基 (R^9 および R^{10} は、同一または異なるていてもよくて、それぞれ水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは両者が互いに結合して隣接空基原子と共に場合によりさらに空素原子、酸素原子または硫黄原子を含むことのあるもしくは6員環を形成してもよい) を示し、 R^6 は水素原子、ハロゲン原子を含んでもよい低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、またはアシリル基を、 n は1、2または3を、それぞれ示す。)

効果

本発明のベンズイミダゾール誘導体およびその塩は、胃酸分泌抑制作用と胃腸細胞保護作用に優れ、低毒性でかつ安定で長期の投与が可能である。本発明による化合物の生理活性の詳細については、後記の実験例を参照されたい。

2・トリフルオロエチルおよび2, 2, 2・トリフルオロエトキシ、2, 2, 3, 3・テトラフルオロ・1・プロポキシ、2, 2, 3, 3, 3・ベシクフルオロ・1・プロポキシなどの(ロ)または(ハ)の基にハロゲン原子が置換した基、(ホ)アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソブロピルアミノ、n・プロピルアミノ、n・ブチルアミノ、tert・ブチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノおよびジ・低級アルキルアミノ基ならびにビロリジノ、ビペリジノ、モルホリノ、ビペラジノおよびN・メチルビペラジノなどのうちくは6員環の $-NR^9R^{10}$ で表わされる基、(ホ)(5・メチル・2・オキソ・1, 3・ジオキソール・4・イル)メトキシ基、などが挙げられる。

一般式(1)の R^5 の置換基としては、例えば、(イ)水銀基、(ロ) ONa 、OK、OLi、 $OMg_{1/2}$ 、 $OCa_{1/2}$ 、 $OBa_{1/2}$ 、(ハ)メトニシ、エトキシ、n・プロポキシ、イソブロキシ、n・ブトキシ、sec・ブトキシ、tert・

[発明の具体的説明]

新規化合物

化合物の定義(その一)

本発明による化合物は、先ず、前記の式(1)で示されるものである。

一般式(1)で示されるベンズイミダゾール誘導体には、ベンズイミダゾールの部分構造に由来する互変異性体およびジアステレオマーも含まれる。

一般式(1)で示される化合物の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 の置換基としては、例えば、(イ)水素、(ロ)メチル、エチル、n・プロピル、イソブロピル、n・ブチル、イソブチル、sec・ブチル、tert・ブチルおよびn・ベンチルなどの炭素数1~6個の低級アルキル基、(ハ)メトキシ、エトキシ、n・プロポキシ、イソブロポキシ、n・ブトキシ、sec・ブトキシ、tert・ブトキシおよびn・ペントキシなどの炭素数1~6個の低級アルコキシ基、(ニ)トリフルオロメチル、2・フルオロエチル、ジフルオロメチル、2, 2・

ブトキシおよびn・ペントキシなどの炭素数1~6個の低級アルコキシ基、(ニ)アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、イソブロピルアミノ、n・ブロピルアミノ、n・ブチルアミノ、tert・ブチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノおよびジ・低級アルキルアミノ基ならびにビロリジノ、ビペリジノ、モルホリノ、ビペラジノおよびN・メチルビペラジノなどのうちくは6員環の $-NR^9R^{10}$ で表わされる基、(ホ)

(5・メチル・2・オキソ・1, 3・ジオキソール・4・イル)メトキシ基、などが挙げられる。

一般式(1)の R^6 の置換基としては、例えば、(イ)水素原子、(ロ)メチル、エチル、n・プロピル、イソブロピル、n・ブチル、イソブチル、sec・ブチル、tert・ブチルおよびn・ベンチルなどの炭素数1~6個の低級アルキル基、(ハ)メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n・プロポキシカルボニル、イソブロポキシカルボニル、n・ブトキシカルボニル、sec・ブトキシカルボニル、tert・ブトキシカルボニルおよびn・

・ペントキシカルボニルなどの炭素数1～6個の低級アルコキシカルボニル基、(二)トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルおよび2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル、2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-1-プロポキシカルボニルなどの(ロ)または(ハ)の基にハロゲン原子が置換した基、(ホ)ホルミル、アセチル、ブルビオニルおよびブチリルなどの炭素数1～6個の低級脂肪族アシル基、ならびに芳香族アシル基例えばベンゾイル、p-クロルベンゾイル、p-メトキシベンゾイル、p-アミノベンゾイルなどのアロイル基、などが挙げられる。

一般式〔I〕のXの置換基としては、例えば
(イ) 空素原子、(ロ)-CN(C₂H₃)₂、
-CN(C₂H₅)₂、
-CN(n-C₃H₇)₂、
-CN(iso-C₃H₇)₂基などが挙げられる。

るという点で化合物〔I〕の合成中間体として重要である。

一般式〔II〕および〔III〕における、式中のR¹、R²、R³、R⁴、Xおよびロは、一般式〔I〕において定義されたと同等の意義を有する。

一般式〔II〕のYの置換基としては、例えば、
(イ) 塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、(ロ)メクシスルホニルオキシ、エクシスルホニルオキシなどの低級アルキルスルホニルオキシ基、(ハ)ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基、などが挙げられる。

一般式〔IV〕における、式中のR⁵、R⁶およびロは、一般式〔I〕において定義されたと同等の意義を行する。

本発明の化合物の塩としては、理的に許容される適当な酸との複合加塩が挙げられる。例えば、硫酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、硫酸などの無機酸および辛酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン

化合物の定義(その二)

また、本発明による新規化合物には、一般式〔I〕で表わされる化合物の中間体として重要である前記の一般式〔II〕、一般式〔III〕および一般式〔IV〕で示される化合物、ならびにその塩も含まれる。

本発明による化合物〔I〕は、ベンズイミダゾール環の5位にアミノ酸骨格の新規な置換基を有することを主要な特色とするものであるところ、本発明による化合物〔II〕は、そのベンズイミダゾール環の5位にアミノ酸骨格を導入すれば化合物〔I〕を与えるという点で化合物〔I〕の合成中間体として重要である。本発明による化合物〔III〕は、これをその反応性誘導体に変換すれば(OH→Y)化合物〔II〕を与えるという点で化合物〔II〕の中間原料として重要である。

本発明による化合物〔IV〕は、ベンズイミダゾール環の5位にアミノ酸骨格の置換基を有しており、そのベンズイミダゾール環の2位に所定のベニジル型芳香環を導入すれば化合物〔I〕を与え

酸、マレイン酸、フェニル酢酸、安息香酸、サリチル酸、メクシスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸、ならびにアスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸、との塩が挙げられる。

化合物の製造

本発明の化合物〔I〕、化合物〔II〕、化合物〔III〕および化合物〔IV〕は、このベンズイミダゾール環構造の形成ないし導入、アミノ酸骨格の形成ないし導入ならびに單獨性および2属性(R₃およびR₄に依存)のピリジン環あるいはアニリン環(Xに依存)の形成ないし導入に関して合目的的な任意の方法によって合成することができる。

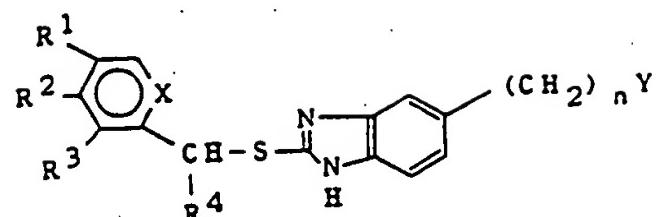
好適な合成法の具体例を示せば、下記の通りである。

1) 化合物〔I〕の合成

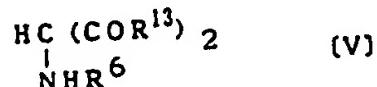
本発明の一一般式〔I〕の化合物またはその塩は以下の方法で製造することができるが、ローリの場合には主に下記のA法およびB法に示す方法によ

り会成することができる。

A法：一般式(Ⅰ)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Yおよびnの定義は前記した通りである)で表わされる化合物またはその塩に、下記の式(V)

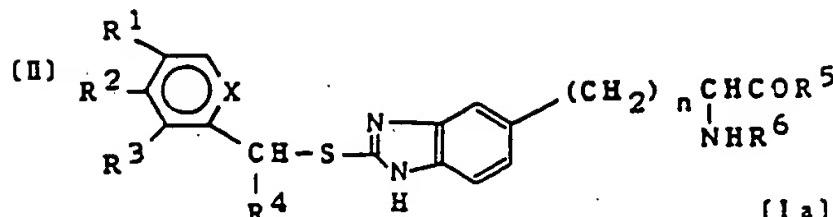


(式中、R¹³は低級アルコキシ基を示し、R⁶の定義は前記した通りである)で表わされる2・アミノマロン酸ジエステル誘導体を反応性の塩として作用させ、ついで脱エステル化し、脱炭酸の後、必要によりR⁵の定義内の変換を行なうことによって、p-Oのスルフィド型化合物〔1a〕(式

ついで、総合生成物を部分加水分解することによって脱モノエステル化し、減圧下で加热することによって脱炭酸して、目的化合物を、カルボン酸エステルとして、あるいは必要によりこれを公知の方法にしたがって加水分解してカルボン酸として、または種々のアミンを作用させてN・置換あるいは無置換のアミドとして、反応液から常法により、例えば溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの公知の精製手段により、特免明に含まれる化合物〔1a〕を採取することができる。

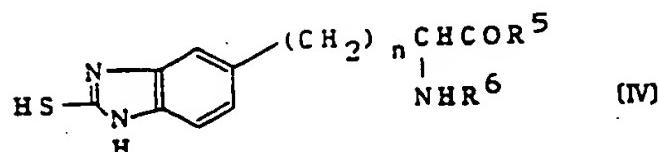
あるいは、化合物(II)と化合物(V)の反応性の塩の縮合反応物を、加水分解によってジカルボン酸としてから脱炭酸して、目的化合物(Ia)をモノカルボン酸として、また必要により公知の方法のしたがってエステル化さらにアミド化することにより同様に化合物(Ia)をカルボン酸誘導体として、得ることができる。

中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 x お
より n の定義は前記した通りである)を製造する
ことができる。

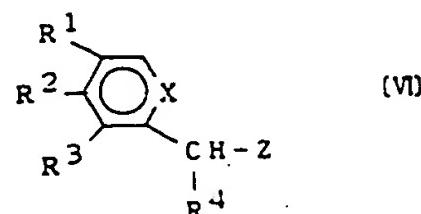


具体的には、上記の化合物〔Ⅱ〕と化合物〔V〕の反応性の塩との縮合反応は、例えばメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒中あるいはこれらの溶媒の混合溶媒中、0℃～150℃、好ましくは室温～100℃、の温度範囲で無水条件下で行なうことが好ましい。この化合物〔V〕の反応性の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩が挙げられる。

B 法：一般式 (IV)



(式中、R⁵、R⁶、nの定義は前記に示す通りである)で表わされる化合物またはその塩に、下記の一般式(VI)



(式中、Zは、ハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシ基を示し、R¹、R²、R³、R⁴およびXの定義は前記した通りである)で表わされるでベンジル型芳香環を作用させることにより、同様にR-Oのスルフ(ド)酸化合物、1-4を合成することができる。

る。

上記の化合物〔VI〕のZの置換基としては、例えば(イ) 塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、(ロ) メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシなどの低級アルカンスルホニルオキシ基、(ハ) ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基、などが挙げられる。化合物〔IV〕の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩が挙げられる。

化合物〔IV〕またはその塩を化合物〔VI〕と縮合させる反応は、例えばメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの親水性有機溶媒中あるいはこれらの溶媒と水との混含溶媒中、0℃～150℃、好ましくは室温～100℃、の温度範囲で、塩基の存在下で行なうことが好ましい。この際に使用される塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、

化合物〔Ia〕の酸化反応は、例えばベンゼン、クロロホルム、メチレンクロライド、メタノール、エタノール、酢酸、ギ酸、水あるいはこれらの混含溶媒中、p-1の場合においては1～2当量、好ましくは1～1.2当量、の酸化剤を用いて、またp-2の場合においては2～3当量、好ましくは2～2.5当量、の酸化剤を用いて、-30℃～60℃、好ましくは-10℃～10℃にて、5分～3時間で終了する。この際使用される酸化剤としては通常スルフィド類の酸化に用いられる酸化剤が適当であり、例えば過酢酸、過酸化水素、トリフルオロ過酢酸、m-クロロ過安息香酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウムなどが挙げられる。

反応終了後、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの公知の分離精製手段により本発明に含まれる化合物〔Ib〕(p-1)および〔Ic〕(p-2)を採取することができる。

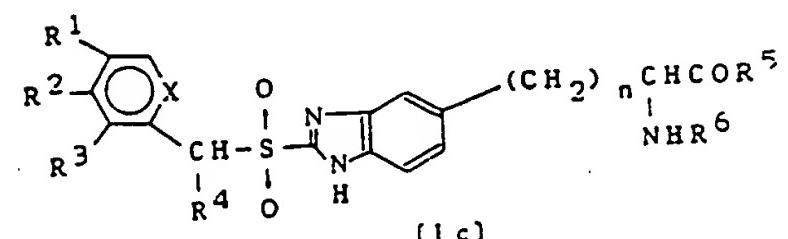
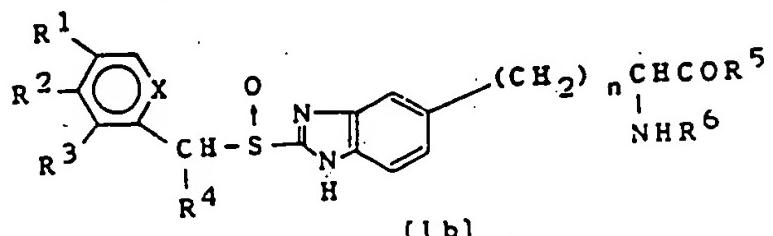
2) 化合物〔II〕の合成

本発明に含まれる一般式〔II〕(式中、R¹、R²、R³、R⁴、X、Yおよびnの定義は前記

炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン等が挙げられる。反応は通常1～6時間で完結する。

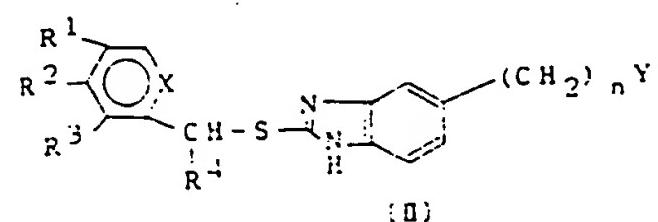
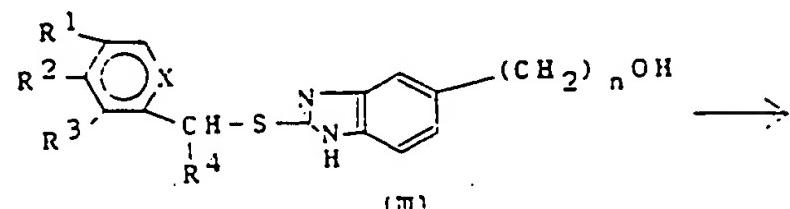
上記のAまたはB法などによって得られる化合物〔Ia〕またはその塩を酸化することにより、下記に示すようにp-1のスルキシド型化合物〔Ib〕およびp-2のスルホン型化合物〔Ic〕を製造することができる。

(Ia) → 酸化



した通りである)で炭化される化合物またはその塩は、種々の方法で製造することができるが、例えば次に示す方法が適当である。

すなわち、化合物〔II〕は、一般式〔III〕で表わされる化合物またはその塩に、アルコール性水酸基を基Y(定義は前記)に変換させることのできる試薬、たとえば塩化チオニル、オキシ塩化リン、p-トルエンスルホン酸クロライトなどのハロゲン化物を作用させることにより、製造することができる。



反応は、通常、例えばクロロホルム、メチレン
クロライド、メタノール、エタノールなどの有機
溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中において、
-20℃～100℃、好ましくは-20℃～室温、
の温度範囲で、30分～2時間で終了する。

反応終了後、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの公知の分離精製手段により、本発明に含まれる化合物(Ⅱ)を採取することができる。

3) 化合物(Ⅲ)の合成

本発明に含まれる一般式〔III〕(式中、R¹、R²、R³、R⁴、Xおよびnの定義は前記した通りである)で表わされる化合物またはその塩は、種々方法で製造することができるが、例えば次に示す方法が挙げられる。

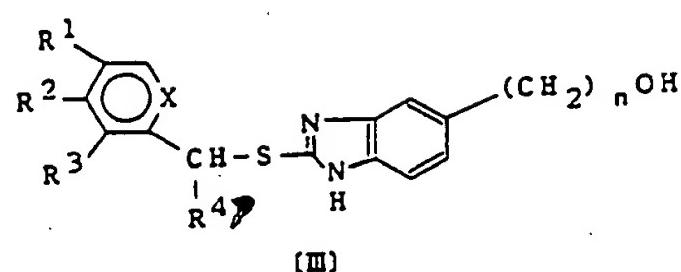
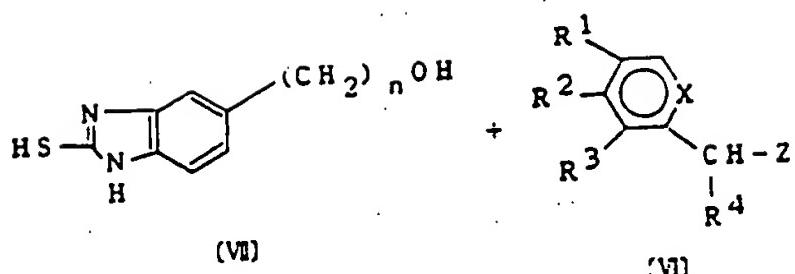
すなわち、化合物(III)は、下記の一般式(VI)
 (式中、nの定義は前記した通りである)で表わ
 される化合物(VII)またはその塩に、ベンジル型
 芳香環(VI)を作用させることにより、製造する
 ことができる。

1) ベンズイミダゾール環の形成

本発明の一役式〔Ⅲ〕で表わされる化合物の原料となる化合物〔Ⅶ〕および本発明の特徴である5位にアミノ酸骨格の新規な置換基を導入した重要中間体〔Ⅳ〕の2・メルカブトベンズイミダゾール誘導体、さらに、化合物〔Ⅳ〕の原料となる化合物〔Ⅷ〕(後記)の2, 1, 3-ベンゾゼレナジアゾール誘導体は、種々の方法で製造することができるが、例えばヨー-1の場合には次の方法が適当である。

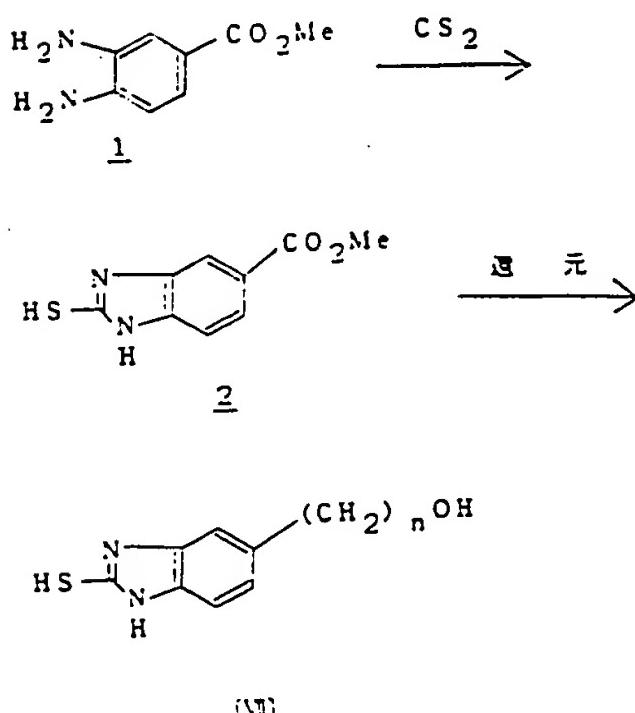
4-1) 化合物 (VII) の合成

一般式（VI）（式中、 $n=1$ を示す）で表わされる2-メルカブト-5-ヒドロキシメチルベンズイミダゾール誘導体は、公知の方法（例えば、特開昭54-46782号、特開昭61-145152号公報参照）および特開昭61-113237号明細書（本発出願人の出願）に記載の方法に基いて、メチル・3-, 4-シアミノ安息香酸より、以下に示す方法で合成することができる。



化合物 (VII) またはその塩を化合物 (VI) と縮合させる反応は、化合物 (IV) と化合物 (VI) との縮合反応の反応条件に準じて行なうことができる。

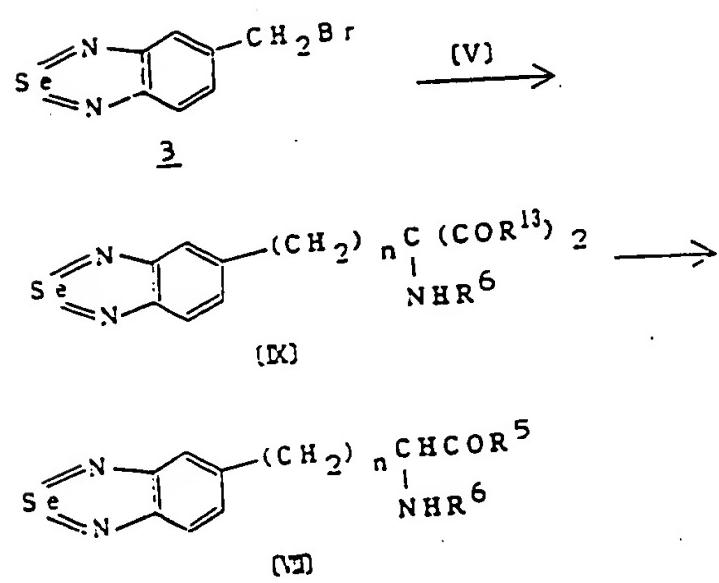
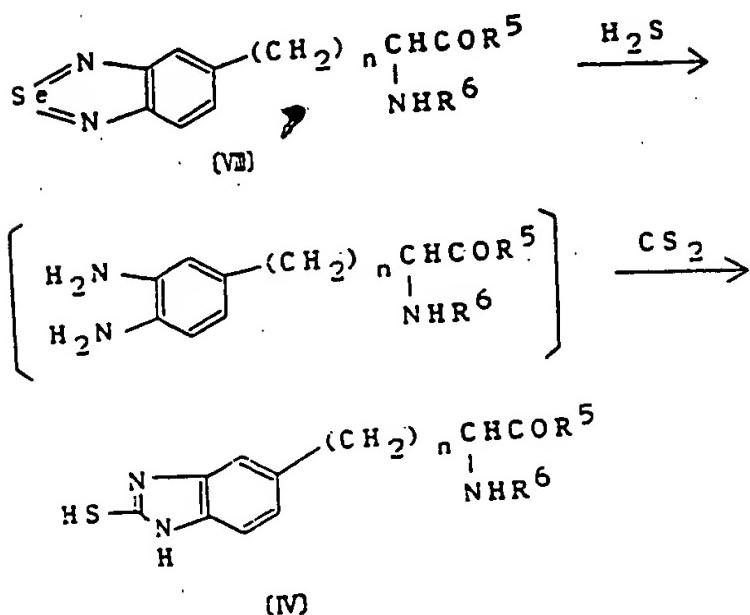
反応終了後、溶媒抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの公知の分離精製手段により、本発明に含まれる化合物〔Ⅲ〕は採取される。



すなわち、化合物(V)は、1に二硫化銀を作用させてヘンズイミダゾール体2とし、ついて還元することにより簡便に調製される。

(4-2) 化合物 (IV) 及其衍生物 (II) の合成

本発明に含まれる一般式(IV)の化合物またはその塩は、V.G.Pesln等(Khim.Geterosikl.Soe-din.1967(5),950)の方法に倣じて、下記の一般式(VII)(式中、n=1を示し、R⁵およびR⁶の定義は前記した通りである)で表わされる化合物(VII)またはその塩より以下に示す方法で合成される。



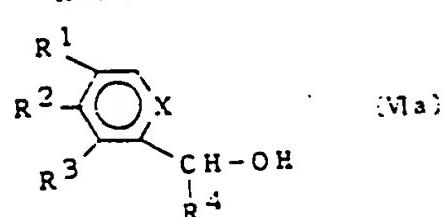
すなわち、化合物 (IV) は、化合物 (VII) またはその塩に硫化水素を作用させて 3, 4-ジアミノ体とした後、単離することなく二硫化炭素を作用させることにより、ベンズイミダゾール環に吸出良く交換し、製造することができる。

さらに、化合物(VII)の2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール誘導体は、V.G.Pesin等(Khlo. Geterosikl.Socdin.1967(5),950)の方法およびRen.Yuda等(Dalian Gongxueyuan Xuebao.1985, 24(2),62)などの方法に倣じて、5-ブロモメチル-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール₃に、化合物(V)を作成させ、化合物(VI)(式中、n=1を示し、R⁶およびR¹³の定義は前記した通りである)とし、ついで脱エステル化し、脱炭酸後、必要に応じてR⁵の定義内で変換を行なうことにより合成することができる。

れる化合物(IV)の中間原料である化合物(I)を採取することができる。常法による採取は、例えば、溶液抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどの公知の精製手段により達成される。

$n = 2$ または 3 の場合には、上記に示した方法に従じて、各々製造することができる。

5) ペンジル型芳香環の形状



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびXの定義は前記した通りである)で表わされるビリジン四あるいはアニリン四は、それぞれ次のように型造されう。

すなりも、シクロペントノ環またはシクロヘキセンノ環を有する二環性ビリジン、7-ヒドロキシ-2,4,6-トリメチルシクロペントノビリジン誘導体など。

8・ヒドロキシキノリン誘導体は、公知の方法（例えば、特開昭60-178890号、特開昭61-17589号、特開昭61-148122号公報参照）および特願昭63-35539号明細書（本願出願人の出願）に記載の方法に準じて、合成することができる。

单環性ピリジンは、公知の方法（例えば、特開昭59-59662号公報参照）にしたがって同化合物すなわち2・ピリジルメタノール誘導体、を合成することができる。

また、N・置換のアニリン誘導体は、公知の方法（例えば、特開昭62-33139号公報参照）にしたがって同化合物すなわち、2・(N・置換)ベンジルアルコール誘導体を合成することができる。

化合物(VIa)は、そのアルコール性水酸基に対する塩化チオニル、オキシ塩化リソ、p・トルエンスルホン酸クロライドなどのハロゲン化物の反応により、反応性誘導体(VIb)として、合成中間体として用いることができる。

ポキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。

製剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常主成物中1~70重量%、好ましくは5~50重量%、前文である。製剤の具体例は後記の実験例に示した通りである。

本発明の化合物の毒性については、例えば抗潰瘍作用の実験に用いた一般式(I) (R^1 -メチル基、 R^2 -メトキシ基、 R^3 -メチル基、 R^4 -水素原子、 R^5 -アミノ基、 R^6 -p-クロルベンツイル基、X-亞硫酸原子、n=1、p=1)の化合物をマウスに1000mg/kg経口投与しても死亡例は認められず、低毒性である。

本発明の化合物を用いた抗潰瘍剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常、成人に対して1日

化合物の有用性／抗潰瘍剤

一般式(I)で示される化合物またはその塩を主成分として含有する抗潰瘍剤は、主として経口または非経口投与（例えば筋注、静注、皮下投与、直腸投与、経皮投与など）、好ましくは経口投与することができ、薬剤として経口または非経口投与に適した種々の剤形で使用される。例えば、その用途に応じて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠などの経口剤、注射剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水溶性坐剤などのいずれかの製剤形態に調製することができる。これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、嗜味嗜臭剤、無毒化剤、安定化剤などを用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性的上記添加物としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カル

当り0.3~30mg/kgとするのがよく、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

実験例

下記は、本発明の化合物について実施例、試験例および製剤例を挙げて詳しく説明したものである。これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で種々の変形および修正が可能であることは言うまでもない。なお、以下の実験例中のNMRデータは400MHz NMRによる測定データを用い、TMSを基準としたδ値(ppm)を示した。

A: 製剤例

製剤例1 (錠剤の1錠当たりの配合例)

実施例8(後記)の化合物	15 mg
乳糖	49.2 mg
デンプン	30 mg
ポリビニルビコビドン	5 mg
微晶質セルロース	1.8 mg
コロイドシリカ	1.2 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
計	123 mg

製剤例2 (カプセル剤の1カプセル当りの配合例)

実施例9の化合物	25.0g
乳 酪	100.0g
デンブン	13.0g
TC-5	10.0g
ステアリン酸マグネシウム	2.0g
計	150.0g

B: 合成例

参考例1 5-ヒドロキシメチル-2-メルカブトベンズイミダゾール

(a) 3, 4-ジアミノ安息香酸メチル16.6gをN, N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、二硫化炭素30mlを加えて室温で一晩搅拌する。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて得られる析出物をジエチルエーテルで洗浄後、乾燥することにより、5-メトキシカルボニル-2-メルカブトベンズイミダゾール18.8gを得る。

NMR (DMSO-d₆) δ:

3.86 (3H, s), 7.20 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.77 (1H, m), 12.77 (2H, br, s)。

(b) (a)で得られた5-メトキシカルボニル-2-メルカブトベンズイミダゾール10.4gを無水テトラヒドロフラン200mlに懸濁させ、良く搅拌しながら水素化リチウムアルミニウム3.8gを少しづつ加えて、室温にて3-4時間反応させる。反応終了後、溶媒を除去した後不溶物を採取し、酢酸エチルと水の混合溶媒に懸濁させ、浴缸下に塩酸性にて析出する結晶を汎取し、乾燥する。さらに、酢酸エチル抽出層は食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、速やかに溶媒を留去し、クロロホルム・酢酸エチル(1:1)で結晶化することにより、先に得られた結晶と合わせて、5-ヒドロキシメチル-2-メルカブトベンズイミダゾール6.66gを得る。

NMR (DMSO-d₆: CDCl₃-1:5)δ_H:

4.63 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.21 (1H, s), 12.15 (1H, s), 12.17 (1H, s)

NMR (DMSO-d₆: CDCl₃-1:1)δ_C:

62.6 (t), 106.9 (d), 108.0 (d), 119.9 (d), 130.3 (s), 131.3 (s), 135.6 (s), 166.9 (s)。

参考例2 5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンツゼレナジアゾール

(a) p-クロルベンソイルアミノマロン酸ジエチル37.5gを乾燥したN, N-ジメチルホルムアミド250mlに溶解し、氷冷下で50%水素化ナトリウム5.024gを加え、室温で約1時間反応させる。ついで、この反応液を分離し、5-アセトキシメチル-2,1,3-ベンツゼレナジア

ゾール33gを加えて室温で1.5時間反応させる。反応終了後、反応液を1.5リットルの水に注ぎ、得られる析出物を水およびジエチルエーテルにてよく沈澱し、乾燥して、5-(2,2-ビス(エトキシカルボニル)-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンツゼレナジアゾール48.3gを得る。

NMR (CDCl₃) δ:

2.33 (5H, t), 3.91 (2H, s), 4.35 (4H, m), 7.13 (1H, dd), 7.31 (1H, br, s), 7.43 (2H, d), 7.48 (1H, br, s), 7.65 (1H, d), 7.72 (2H, d)。

EIMS: m/z 509 (M⁺ + 1)

(b) (a)で得られた5-(2,2-ビス(エトキシカルボニル)-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンツゼレナジアゾール24gをN, N-ジメチルホルムアミド40mlに溶解し、これに4N-NaOH 4.0mlおよび水10mlを加え、25℃で5~6時間反

応させる。反応終了後、減圧下濃縮し、残渣を水400mlに溶解して酢酸エチルで洗浄後、6N-HClでpH1.5に調整し、析出する結晶を汎取し、水でよく洗浄し、乾燥することにより、標記化合物1S. 31gを得る。

NMR(DMSO-d₆) δ:

3.15-3.25(2H), 4.80(1H, m), 7.47(2H, d), 7.52(1H, d), 7.7-7.75(2H), 7.80(2H, d), 8.89(1H, d)。

EIMS: m/z 409(M⁺+1)

参考例3 5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2-

1,3-ベンゾゼレナジアゾール

5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール2.21gを飽和塩酸エタノール200mlに溶解し、室温で1時間反応させる。反応終了後、減圧下濃縮乾固し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水および飽和炭酸水素ナトリ

3.0分間反応させる。

ついで、これにアンモニア水20mlを氷冷下加えて、室温できらに2.5時間反応させる。反応終了後、析出する沈殿を汎取し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水、塩化メチレンにて洗浄後、乾燥することにより、標記化合物2.24gを得る。

NMR(DMSO-d₆: CDCl₃-5:1)

δ:

3.10-3.29(2H, m), 4.82(1H, m), 7.10-7.85(5H), 8.25(1H, m), 8.69(1H, m)。

EIMS: m/z 408(M⁺+1)

参考例5 5-(2-(N,N-ジメチルカルバモイド)-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール

5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール2.20gを塩化メチレン30mlに溶解し、水合ドリエチルアミン0.92mlお

くム水溶液で数回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、ジエチルエーテル・酢酸エチルで結晶化することにより、標記化合物2.0gを得る。

NMR(CDCl₃: CD₃OD-5:1) δ:

1.29(3H, t), 3.36(2H, dq), 4.25(2H, q), 5.11(1H, q), 7.40(2H, d), 7.50(1H, d), 7.61(1H, br, s), 7.72(2H, d), 7.76(1H, d), 8.50(1H, d)。

FIDMS: m/z 437(M⁺+1)

参考例4 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール

5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール3.6gを塩化メチレン50mlに溶解し、水合ドリエチルアミン1.5mlおよびクロルギ酸イソブチル1.3mlを加え、室温で約

よりクロルギ酸イソブチル1.90mlを加え、室温で約30分間反応させる。ついで反応液を冷却し、50%ジメチルアミン水溶液10mlを加え、室温で3時間反応させる。反応終了後、反応液を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を留去する。得られた残渣から酢酸エチルで結晶化することにより、標記化合物1.5gを得る。

NMR(CDCl₃) δ:

2.96(3H, s), 2.97(3H, s), 3.23(2H, dq), 5.46(1H, q), 7.22(1H, d), 7.35(1H, d), 7.39(2H, d), 7.52(1H, s), 7.72(2H, d), 7.75(1H, d)。

EIMS: m/z 436(M⁺+1)

参考例6 5-(2-アセチルアミノ-2-エトキシカルボニルエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール

(4) トロム水素化ナトリウム(44g)を乾燥したN,N-ジメチルドリムで10分間に溶解

し、水冷下アセチルアミノマロン酸ジエチル 8.04 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 mL に溶解した溶液を加え、室温で約 1 時間反応させる。反応液を冷却し、これに 5-ブロモメチル-2, 1, 3-ベンソゼレナジアゾール 9.93 g を加え、室温で 1 時間反応させる。反応終了後、冷水 500 mL に注ぎ、析出する結晶を汎取し水洗、ジエチルエーテル洗した後、乾燥することにより、5-(2-アセチルアミノ-2, 2-ビス(エトキシカルボニル)エチル)-2, 1, 3-ベンソゼレナジアゾール 12.0 g を得る。

NMR (CDCl₃) δ:

1.32 (6H, t), 2.07 (3H, s),
3.80 (2H, s), 4.31 (4H, m),
6.64 (1H, s), 7.14 (1H, dd),
7.48 (1H, s), 7.71 (1H, d).
FDMS: m/z 413 (M⁺ + 1)

(b) (a) で得られた 5-(2-アセチルアミノ-2, 2-ビス(エトキシカルボニル)エチル)-2, 1, 3-ベンソゼレナジアゾール 8.24 g

をエタノール 150 mL および N, N-ジメチルホルムアミド 25 mL に溶解し、水冷下 1N-NaOH 22 mL を滴加し、室温で約 2 時間反応させる。反応終了後、1N-HCl にて中和し、減圧下溶媒を留去する。残渣に塩酸水を加え、pH 1 付近でクロロホルムにて抽出し、饱和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、ジエチルエーテルで洗浄後、汎取して乾燥することにより、5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-2, 1, 3-ベンソゼレナジアゾール 6.72 g を得る。

NMR (CDCl₃: DMSO-d₆ = 10: 1)

δ:

1.30 (3H, t), 2.05 (3H, s),
3.77 (2H, q), 4.28 (2H, m),
6.94 (1H, s), 7.21 (1H, dd),
7.54 (1H, s), 7.70 (1H, d).
FDMS: m/z 385 (M⁺ + 1)

(c) (b) で得られた 5-(2-アセチルアミノ-

2-カルボキシ-2-エトキシカルボニルエチル)-2, 1, 3-ベンソゼレナジアゾール 6.53 g を N, N-ジメチルホルムアミド 13 mL に溶解し、100℃で約 1 時間加熱する。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を水洗、さらに饱和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、ジエチルエーテルで洗浄する。残渣を乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム: 酢酸エチル = 10: 1 ~ 5: 1) により精製して、標記化合物 4.92 g を得る。

NMR (CDCl₃) δ:

1.26 (3H, t), 2.02 (3H, s),
3.25 (2H, dq), 4.22 (2H, q),
4.97 (1H, m), 6.10 (1H, d),
7.29 (1H, dd), 7.55 (1H, d),
7.75 (1H, d).

EIMS: m/z 341 (M⁺)

参考例 7 5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-2, 1, 3-ベンソゼレナジアゾール

参考例 6 の (a) で得られた 5-(2-アセチルアミノ-2, 2-ビス(エトキシカルボニル)エチル)-2, 1, 3-ベンソゼレナジアゾール 12 g をエタノール 100 mL および N, N-ジメチルホルムアミド 20 mL に溶解し、1N-

NaOH 89 mL を加えて 60~65℃で 1.5 時間反応させる。反応終了後、反応液を濃縮乾固し、水 100 mL に溶解する。水溶液を酢酸エチルで洗浄後、IR 120 (H⁺) のレジンで pH 2.2 とし、レジンを除去した後、汎液を減圧下濃縮すると、結晶が析出する。析出した結晶を汎取し、水洗後乾燥することにより、標記化合物 4.54 g を得る。

NMR (CDCl₃: DMSO-d₆ = 10: 1)

δ:

1.98 (3H, s), 3.26 (2H, dq),
4.88 (1H, m), 6.93 (1H, d),

7. 38 (1H, d)、7. 62 (1H, s)、
7. 72 (1H, d)。

EIMS: m/z 313 (M⁺)

参考例8 5・(2・アセチルアミノ・2・カルバモイルエチル)・2・1・3・ベンゾゼレナジアゾール

5・(2・アセチルアミノ・2・カルボキシエチル)・2・1・3・ベンゾゼレナジアゾール
2. 5gを塩化メチレン40mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン1. 45mlおよびクロルギ酸イソブチル1. 1mlを加え、室温で30分~1時間反応させる。ついで、冷却下アンモニア水18mlを加えて、室温で約1時間反応させる。反応終了後、参考例4と同様に後処理して、標記化合物2. 21gを得る。

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 77 (3H, s)、3. 01 (2H, dq)、
4. 59 (1H, sext.)、7. 48 (1H, d)、
7. 63 (1H, s)、7. 72 (1H, d)、
8. 12 (1H, d)。

3. 20 (2H)、3. 43-3. 51 (1H)、
5. 23 (1H, q)、6. 46 (1H, d)、
7. 35 (1H, d)、7. 60 (1H, s)、
7. 74 (1H, d)。

EIMS: m/z 396 (M⁺ + 1)

参考例10 2・ヒドロキシメチル・4・(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ピリジン

(1) 2・メチル・4・ニトロピリジンN・オキシド1. 54gをブレニルアルコール10ml、2・ブタノン20mlに溶解し、ヘキサメチルホスホロアミド2mlおよび炭酸カリウム2. 76gを加えて、65℃で2日間加熱する。反応終了後、冷却し、不溶物を沪別し、反応液を酢酸エチルで抽出する。不溶物を洗浄した沈殿も併せて酢酸エチル層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: エタノール=1: 1)にて精製することにより、2・メチル・4・(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ピリジンN・オキシド1. 31gを得る。

EIMS: m/z 312 (M⁺ + 1)

参考例9 5・(2・アセチルアミノ・2・IN-N・ジ(n・プロピル)カルバモイル)エチル
・2・1・3・ベンゾゼレナジアゾール

5・(2・アセチルアミノ・2・カルボキシエチル)・2・1・3・ベンゾゼレナジアゾール
1. 34gを塩化メチレン20mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0. 75mlおよびクロルギ酸イソブチル0. 68mlを加え、室温で45分間反応させる。ついで冷却下、ジ(n・プロピル)アミン1. 35mlを加えて、室温で1時間反応させる。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、数回水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下留去する。得られた残渣からジイソプロピルエーテルで結晶化することにより、標記化合物1. 5gを得る。

NMR (CDCl₃) δ:

0. 78-0. 86 (6H)、1. 38-
1. 58 (4H)、1. 98 (3H, s)、
2. 93-3. 08 (3H)、3. 10-

NMR (CDCl₃) δ:

1. 70 (3H, s)、1. 83 (3H, s)、
2. 53 (3H, s)、4. 52 (2H, d)、
5. 44 (1H, t)、6. 71 (1H, m)、
6. 78 (1H, d)、8. 50 (1H, d)。
(b) (a)で得られた2・メチル・4・(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ピリジンN・オキシド1. 16gに無水酢酸3mlを加え、100~110℃で1時間加熱する。反応終了後、冷却し、エタノール10mlおよびピリジン2mlを加えて、室温で30分間搅拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を水和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフー(クロロホルム: エタノール=100: 1)にて精製することにより、2・アセトキシメチル・4・(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ピリジン5.01gを得る。

NMR (CDCl₃) δ:

1. 76 (3H, s)、1. 81 (3H, s)、
2. 16 (3H, s)、4. 57 (2H, d)、
5. 16 (2H, s)、5. 46 (1H, m)、
6. 74 (1H, dd)、6. 87 (1H, d)
8. 39 (1H, d)。

(c) (b)で得られた2・アセトキシメチル・4・(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ピリジン4.70gをメタノール5mlに溶解し、炭酸カリウム3.30gを加えて室温で30分間反応させる。反応終了後、氷冷下、水0.5mlを加え、同温で30分間搅拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、塩化メチレンで抽出する。抽出液を水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)にて精製することにより、標記化合物2・ヒドロキシメチル・4・(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ピリジン3.20gを得る。

NMR (CDCl₃) δ:

1. 76 (3H, s)、1. 81 (3H, s)、

6. 78 (1H, d)、8. 16 (1H, d)。

(b) (a)で得られた2・メチル・4・シクロプロビルメトキシピリジンN・オキシド1.3gに無水酢酸3mlを加え、100~110℃で1時間加热搅拌する。反応終了後、冷却し、メタノール10mlおよびピリジン4mlを加えて、室温で1時間搅拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、塩化メチレンで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去する。得られた残渣のアセテート体をメタノール20mlに溶解し、炭酸カリウム0.9gを加え、室温で30分間反応させる。反応終了後、参考例10(c)と同様に後処理し、精製することにより、標記化合物2・ヒドロキシメチル・4・シクロプロビルメトキシピリジン5.20gを得る。

NMR (CDCl₃) δ:

0. 36 (2H, m)、0. 59 (2H, m)、
1. 27 (1H, m)、1. 90 (1H, br.
s)、3. 87 (2H, d)、4. 70 (1H,

4. 56 (2H, d)、4. 70 (2H, s)、
5. 46 (1H, m)、6. 73 (1H, dd)、
6. 76 (1H, d)、8. 35 (1H, d)。
EIMS: m/z 193 (M⁺)

参考例11 2・ヒドロキシメチル・4・シクロプロビルメトキシピリジン

(a) 2・メチル・4・ニトロピリジンN・オキシド2.31gをシクロプロビルカルビノール15mlおよび2・ブタノン30mlに溶解し、ヘキサメチルホスホロアミド3mlと炭酸カリウム4.14gを加え、65℃で66時間加热搅拌する。反応終了後、冷却し、不溶物を除去後、酢酸エチルにて抽出する。参考例10(a)と同様に後処理し、精製することにより、2・メチル・4・シクロプロビルメトキシピリジンN・オキシド1.90gを得る。

NMR (CDCl₃) δ:

0. 37 (2H, m)、0. 70 (2H, m)、
1. 27 (1H, m)、2. 59 (3H, s)、
3. 82 (2H, d)、6. 70 (1H, dd)、

s)、6. 72 (1H, dd)、6. 76 (1H,
d)、8. 34 (1H, d)。

EIMS: m/z 178 (M⁺-1)

実施例1: 5・ヒドロキシメチル・2・[3・5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル]メチルチオ]ベンズイミダゾール

(a) (3・5・ジメチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メタノール3.34gを塩化メチレン40mlに溶解し、-15℃で塩化チオニル3.55mlを加え、-10~-5℃で約20分間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固し、室温で乾燥させることにより、2・クロコメチル・3・5・ジメチル・4・メトキシピリジン塩酸塩2.23gを得る。

(b) 5・ヒドロキシメチル・2・メルカブトベンズイミダゾール1.8gをエクノール20mlに懸濁し、冰浴下10N水酸化ナトリウム水溶液2mlを加えて溶解し、室温にてさらにもう一分間攪拌の後、(a)で得られた2・クロコメチル・3・5・ジメチル・4・メトキシピリジン塩酸塩

2. 23 gを加え、70度で約1時間加熱攪拌する。反応終了後、析出した塩を除去後、溶媒を留去し、塩化メチレン・酢酸エチル(1:2)にて洗浄して減圧下乾燥後、標記化合物3. 1 gを得る。

NMR(CDCI₃) δ:

2. 28(3H, s), 2. 33(3H, s),
3. 79(3H, s), 4. 37(2H, s),
4. 78(2H, s), 7. 19(1H, dd),
7. 50(1H, d), 7. 54(1H, s),
8. 26(1H, s).

実施例2: 5-クロロメチル-2-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

実施例1で得られた5-ヒドロキシメチル-2-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

2. 96 gを、塩化メチレン60 mlに懸濁し、氷冷下で塩化チオニル1. 18 mlを加え、同温にて約30分間反応させる。反応終了後、飽和炭酸水

30分間反応させる。反応終了後、実施例2と同様に後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)により精製して、標記化合物1. 38 gを得る。

NMR(CDCI₃) δ:

2. 26(3H, s), 2. 33(3H, s),
2. 36(3H, s), 3. 78(3H, s),
4. 70(2H, s), 4. 75(2H, s),
7. 23~7. 29(3H, m), 7. 56
(1H, s), 7. 88~7. 96(3H, m),
8. 22(1H, s).

実施例4: 5-[(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル-2-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 金属ナトリウム200 mgを乾燥したエタノール40 mlに浴杯後、氷冷下でp-クロルベンソイルアミノマコン酸ジエチル2. 63 gを加え、空温にて30分間攪拌する。これに氷冷下で5-クロロメチル-2-[(3, 5-ジメチル-4-

素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより、標記化合物2. 85 gを得る。

NMR(CDCI₃) δ:

2. 28(3H, s), 2. 33(3H, s),
3. 79(3H, s), 4. 38(2H, s),
4. 72(2H, s), 7. 21(1H, d),
7. 50(1H, d), 7. 55(1H, s),
8. 26(1H, s).

実施例3: 2-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]-5-(p-トルエンスルホニルオキシメチル)ベンズイミダゾール

実施例1で得られた5-ヒドロキシメチル-2-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

1. 02 gを、塩化メチレン20 mlに懸濁し、氷冷下p-トルエンスルホニルクロライド650 mgおよびピリジン300 μlを加え、同温にて約

メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール2. 78 gを乾燥ニクノール20 mlに溶解して加え、室温にて一晩反応させる。反応終了後、塩を除去後、溶媒を留去して塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)により精製して、5-[2, 2-ビス(エトキシカルボニル)-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル]-2-[(3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール1. 5 gを得る。

NMR(CDCI₃) δ:

1. 31(6H, t), 2. 27(3H, s),
2. 31(3H, s), 3. 78(3H, s),
3. 86(2H, s), 4. 31(4H, q),
4. 33(2H, s), 6. 32(1H, dd),
7. 20(1H, s), 7. 25(1H, m),
7. 39(2H, d), 7. 69(2H, d),

8. 12 (1H, b d)、8. 26 (1H, s)、
12. 75 (1H, b s)。

(b) (a) で得られた 5 - [(2, 2 - ピス
(エトキシカルボニル) - 2 - (p - クロルベン
ソイル) アミノエチル] - 2 - [(3, 5 - ジメ
チル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチルチオ]
ベンズイミダゾール 1. 0 g をエタノール 16 mL
に溶解し、氷冷下で 1N 水酸化ナトリウム水溶液
16 mL を加えて、室温で 1, 5 時間攪拌する。反
応終了後、pH 5 ~ 6 で反応液を減圧下濃縮して
エタノールを除去後、塩酸酸性にて析出する結晶
を汎取し、水洗後、乾燥することにより 5 - [(2
- カルボキシ - 2 - エトキシカルボニル - 2 -
(p - クロルベンソイル) アミノエチル] - 2 -
[(3, 5 - ジメチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリ
ジル) メチルチオ] ベンズイミダゾール 820 mg
を得る。

NMR (DMSO - d₆ : CDCl₃ - 10 : 1)

δ :

1. 25 (3H, t)、2. 34 (3H, s)、

δ :

1. 22 (3H, t)、2. 23 (3H, s)、
2. 30 (3H, s)、3. 24 (2H, m)、
3. 75 (3H, s)、4. 15 (2H, m)、
4. 63 (2H, s)、4. 74 (1H, m)、
7. 04 (1H, t)、7. 33 (1H, s)、
7. 35 (1H, d)、7. 40 (2H, d)、
7. 83 (2H, d)、8. 14 (1H, s)。

実施例 5 : 5 - [(2 - カルボキシ - 2 - (p -
クロルベンソイル) アミノエチル] - 2 - [(3 -
5 - ジメチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メ
チルチオ] ベンズイミダゾール

(a) 実施例 4 (b) で得られる 5 - [(2 - カ
ルボキシ - 2 - エトキシカルボニル - 2 - (p -
クロルベンソイル) アミノエチル] - 2 - [(3 -
5 - ジメチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メ
チルチオ] ベンズイミダゾール 300 mg を、水 5
mL に溶解し、氷冷下で 1N 水酸化ナトリウム水溶
液 5 mL を加え、80°C で約 3 ~ 4 時間攪拌した後、
さらに室温で一晩反応させる。反応終了後、増強

2. 38 (3H, s)、3. 76 (2H,
ABq.)、3. 92 (3H, s)、4. 24
(2H, m)、4. 91 (2H, s)、5. 0 -
5. 8 (1H, b s)、6. 99 (1H, d)、
7. 27 (1H, s)、7. 45 (1H, d)、
7. 48 (2H, d)、7. 73 (2H, d)、
8. 04 (1H, s)。

(c) (b) で得られた 5 - [(2 - カルボキシ
- 2 - エトキシカルボニル - 2 - (p - クロルベ
ンソイル) アミノエチル] - 2 - [(3, 5 - ジ
メチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチルチ
オ] ベンズイミダゾール 770 mg を、減圧下
100°C で一晩反応させた後、反応物をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メ
タノール = 50 : 1) により精製して、5 - [(2
- エトキシカルボニル - 2 - (p - クロルベンソ
イル) アミノエチル] - 2 - [(3, 5 - ジメチ
ル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチルチオ]
ベンズイミダゾール 510 mg を得る。

NMR (DMSO - d₆ : CDCl₃ - 5 : 1)

酸性にて析出する結晶を汎取し、水洗後乾燥する
ことにより、5 - [(2, 2 - ジカルボキシ - 2 -
(p - クロルベンソイル) アミノエチル] - 2 -
[(3, 5 - ジメチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリ
ジル) メチルチオ] ベンズイミダゾール 210 mg
を得る。

NMR (DMSO - d₆) δ :

2. 20 (3H, s)、2. 27 (3H, s)、
3. 1 - 3. 8 (1H, m)、3. 61 (1H,
s)、3. 72 (1H, s)、3. 73 (3H,
s)、4. 65 (2H, s)、6. 81 (1H,
t)、7. 10 (1H, s)、7. 28 (1H,
d)、7. 52 (2H, d)、7. 75 (2H,
d)、8. 16 (1H, s)、8. 88 (1H,
d)。

(b) (a) で得られた 5 - [(2, 2 - ジカル
ボキシ - 2 - (p - クロルベンソイル) アミノエ
チル] - 2 - [(3, 5 - ジメチル - 4 - メトキ
シ - 2 - ピリジル) メチルチオ] ベンズイミダゾ
ール 210 mg を、減圧下 100°C で約 7 ~ 8 時間

反応させ、さらに室温で2~3時間乾燥させることにより、標記化合物130mgを得る。

NMR (DMSO-d₆) δ:

2.21 (3H, s)、2.28 (3H, s)、
3.22 (2H, dt)、3.2~3.8 (1H, m)、3.73 (3H, s)、4.65 (2H, s)、4.66 (1H, bs)、7.10 (1H, t)、7.34 (1H, d)、7.39 (1H, t)、7.46 (2H, d)、7.83 (2H, d)、8.15 (1H, s)、8.74 (1H, d)。

実施例6: 5-[2-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

実施例4で得られた5-[2-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール550mgを、エタノール10mlに溶解し、アン

モニア水20mlを加えて、室温で約8時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固して塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより、標記化合物480mgを得る。

NMR (DMSO-d₆) δ:

2.19 (3H, s)、2.26 (3H, s)、3.13 (2H, m)、3.72 (3H, s)、4.64 (3H, bs)、7.11 (1H, t)、7.3~7.4 (1H, m)、7.48 (2H, d)、7.76 (1H, d)、7.83 (2H, d)、8.15 (1H, s)、8.60 (1H, d)。

実施例7: 5-[2-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

実施例5で得られた5-[2-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2-

-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール260mgを、塩化水素エタノール溶液10mlに溶解し、80℃で約2時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮乾固し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)により精製して、標記化合物185mgを得る。

NMRスペクトルデータは、実施例4の化合物のスペクトルデータと一致していた。

実施例8: 5-ヒドロキシメチル-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 2-ヒドロキシメチル-3-メチル-4-メトキシビリジン2.20gを塩化メチレン20mlに溶解し-15℃でN,N-ジメチルホルムアミド1.15mlおよび塩化チオニル2.41mlを

加え、室温で約40分間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固し、室温で乾燥させることにより、2-クロロメチル-3-メチル-4-メトキシビリジン塩酸塩2.64gを得る。

(b) 5-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンズイミダゾール2.16gをエタノール24mlに懸滴し、水浴下10N.水酸化ナトリウム水溶液2.4mlを加えて溶解し、室温にてさらに10分間搅拌の後、(a)で得られた2-クロロメチル-3-メチル-4-メトキシビリジン塩酸塩2.64gを加え、80℃で約1時間加热搅拌する。反応終了後、析出した塩を除去後、溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1~10:1)にて精製することにより、標記化合物3.63gを得る。

NMR (CDCl₃:DMSO-d₆=10:1)

δ:

2.28 (3H, s)、3.93 (3H, s)、4.57 (2H, s)、4.75 (2H, s)、

6. 84 (1H, d)、7. 21 (1H, dd)、
7. 50 (1H, d)、7. 56 (1H, d)、
8. 36 (1H, d)。

実施例9： 5・クロロメチル・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

実施例8で得られた5・ヒドロキシメチル・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール1. 89gを塩化メチレン20mlに懸濁し-10℃にてN,Nジメチルホルムアミド0. 1mlおよび塩化チオニル0. 79mlを加え同温にて約1時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固し、ジエチルエーテルでスラリー洗し沪取した後、乾燥することにより、所記化合物の塩酸塩2. 11gを得る。

NMR (DMSO-d₆) δ：

2. 31 (3H, s)、4. 10 (3H, s)、
4. 88 (2H, s)、4. 97 (2H, s)、
7. 34 (1H, d)、7. 54 (2H, m)、

下留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100:1-50:1)により精製して、5・[2, 2・ビス(エトキシカルボニル)・2・(p・クロルベンソイル)アミノエチル]・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール1. 57gを得る。

NMR (CDCl₃) δ：

1. 32 (6H, t)、2. 25 (3H, s)、
3. 86 (2H, s)、3. 91 (3H, s)、
4. 32 (4H, q)、4. 33 (2H, s)、
5. 76 (1H, d)、6. 81 (1H, dd)、
7. 17 (1H, d)、7. 18 (1H, s)、
7. 39 (1H, m)、7. 40 (2H, d)、
7. 69 (2H, d)、8. 11 (1H, br, s)。

(b) (a)で得られた5・[2, 2・ビス(エトキシカルボニル)・2・(p・クロルベンソイル)アミノエチル]・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール1. 57gをN,Nジメチルホルムアミド20mlに溶解し、室温で1. 5時間攪拌する。この反応液を冷却し、水冷下5・クロロメチル・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール塩酸塩1. 48gをN,Nジメチルホルムアミド20mlおよびジイソプロピルエチルアミン0. 69mlに溶解した液に滴加し、同温で1時間、10~15℃で2時間攪拌後、さらに室温にて一晩反応させる。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を水および約和食塩水でよく洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧

7. 64 (1H, s)、8. 70 (1H, d)。

実施例10： 5・[(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンソイル)アミノエチル]・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 60%水素化ナトリウム465mgを乾燥N,Nジメチルホルムアミド5mlに懸濁し、水冷下p・クロルベンソイルアミノマロン酸ジエチル3. 76gをN,Nジメチルホルムアミド10mlに溶解した液を加え、10~15℃にて約1時間攪拌する。この反応液を冷却し、水冷下5・クロロメチル・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール塩酸塩1. 48gをN,Nジメチルホルムアミド20mlおよびジイソプロピルエチルアミン0. 69mlに溶解した液に滴加し、同温で1時間、10~15℃で2時間攪拌後、さらに室温にて一晩反応させる。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を水および約和食塩水でよく洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧

キシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール640mgをエタノール10mlに溶解し水冷下1N. 水酸化ナトリウム水溶液10mlを加えて、室温で1. 5時間攪拌する。反応終了後、反応液を1N. HClで中和し減圧下濃縮後、pH5~6にて析出する結晶を沪取し水洗、乾燥することにより、5・[2・カルボキシ・2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンソイル)アミノエチル]・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール540mgを得る。

NMR (DMSO-d₆) δ：

1. 19 (3H, t)、2. 20 (3H, s)、
3. 65 (2H, ABq)、3. 87 (3H, s)、
4. 18 (2H, m)、4. 66 (2H, s)、
6. 78 (1H, d)、6. 97 (1H, d)、
7. 08 (1H, s)、7. 29 (1H, d)、
7. 53 (2H, d)、7. 72 (1H, s)、
7. 74 (2H, d)、8. 26 (1H, d)。

(c) (b)で得られた5・[(2・カルボキシ・2・

エトキシカルボニル・2・(p-クロルベンゾイル)アミノエチル・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール5.15gをN,N・ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、100℃で約20分間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固して、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)により精製して、5・(2・エトキシカルボニル・2・(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール5.20gを得る。

NMR(CDCI₃) δ:

1.30(3H, t), 2.26(3H, s),
3.36(2H, m), 3.91(3H, s),
4.23(2H, ABq), 4.36(2H, s)
5.06(1H, m), 6.56(1H, d),
6.78(1H, d), 6.94(1H, d),
7.29(1H, s), 7.38(2H, d),

7.44(1H, d), 7.66(2H, d),
8.27(1H, d)。

実施例11: 5・ヒドロキシメチル・2・[(3・メチル・4・(2,2,2・トリフルオロエトキシ)・2・ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 2・ヒドロキシメチル・3・メチル・4・(2,2,2・トリフルオロエトキシ)ビリジン2.78gを塩化メチレン50mlに溶解し、室温で塩化チオニル0.96mlを加え、約30分間加熱還流させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固し、室温で乾燥させることにより、2・クロロメチル・3・メチル・4・(2,2,2・トリフルオロエトキシ)ビリジン塩酸塩3.40gを得る。

(b) 5・ヒドロキシメチル・2・メルカフトベンズイミダゾール2.16gをエタノール24mlに懸滴し、水浴下10N.水酸化ナトリウム水溶液2.4mlを加えて溶解し、室温にてさらに10分間搅拌の後、(a)で得られた2・クロロメチ

ル・3・メチル・4・(2,2,2・トリフルオロエトキシ)ビリジン塩酸塩3.40gを加え、80℃で約30分間加熱搅拌する。反応終了後、析出した塩を除去後、溶媒を留去し、得られる残渣をクロロホルム:メタノール=10:1で結晶化することにより、標記化合物4.05gを得る。

NMR(DMSO-d₆) δ:

2.27(3H, s), 4.58(2H, s),
4.76(2H, s), 4.90(2H, q),
7.11(1H, d), 7.15(1H, d),
7.42(2H, m), 8.36(1H, d)。

実施例12: 5・クロロメチル・2・[(3・メチル・4・(2,2,2・トリフルオロエトキシ)・2・ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

実施例11で得られた5・ヒドロキシメチル・2・[(3・メチル・4・(2,2,2・トリフルオロエトキシ)・2・ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール3.45gを塩化レチレン6mlに懸滴し氷浴下N,N・ジメチルホルムア

ミドリ12mlおよび塩化チオニル1.19mlを加え同様にて30分間、さらに5~10℃で約1時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固し、ジエチルエーテルで粉末とし、スラリー洗し沪取した後、乾燥することにより、標記化合物の塩酸塩3.36gを得る。

NMR(DMSO-d₆) δ:

2.27(3H, s), 4.73(2H, s),
4.85(2H, s), 4.86(2H, q),
7.09(1H, d), 7.20(1H, dd),
7.42(1H, m), 7.53(1H, s),
8.32(1H, d)。

実施例13: 5・[2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル]・2・[(3・メチル・4・(2,2,2・トリフルオロエトキシ)・2・ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

実施例10と同様に5・クロロメチル・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール塩酸塩に代えて

5-クロロメチル-2-[13-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ビリジル]メチルチオ]ベンズイミダゾール塩酸塩をp-クロルベンソイルアミノマロン酸ジエチルナトリウム塩と反応させ、アルカリ加水分解の後、脱炭酸することにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl₃) δ:

1. 30 (3H, t)、2. 32 (3H, s)、
3. 38 (2H, m)、4. 25 (2H, q)、
4. 39 (2H, s)、4. 44 (2H, q)、
5. 05 (1H, m)、6. 60 (1H)、
6. 75 (1H)、6. 95 (1H)、7. 38
(2H, d)、7. 67 (2H, d)、8. 25
- 8. 40 (2H)。

実施例14: 5-ヒドロキシメチル-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルアルコール0.91gを塩化メチレン6mLに溶解し、水冷下塩化チオニル1.31mLを加え、室温

7. 48 (1H, dd)。

実施例15: 5-クロロメチル-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

実施例14で得られた5-ヒドロキシメチル-2-(2-N,N-ジメチルアミノベンジルチオ)ベンズイミダゾールより、実施例12と同様に反応させることにより、標記化合物を得る。

NMR (CDCl₃) δ:

2. 96 (6H, s)、4. 38 (2H, s)、
4. 70 (2H, s)、7. 14 - 7. 30 (4
H, m)、7. 40 - 7. 52 (3H, m)。

実施例16: 5-[2-(エトキシカルボニル)-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル]-2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 実施例10の(a)と同様に5-クロロメチル-2-[13-メチル-4-メトキシ-2-ビリジル]メチルチオ]ベンズイミダゾール塩酸塩に代えて5-クロロメチル-2-[2-(N,N-

で約40分間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固し、室温で乾燥させることにより、2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルクロライド塩酸塩1.23gを得る。

(b) 5-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンズイミダゾール1.08gをエタノール12mLに懸濁し、水冷下10N. 水酸化ナトリウム水溶液1.2mLを加えて溶解し、室温にてさらに10分間搅拌の後、(a)で得られた2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルクロライド塩酸塩1.23gを加え、同温で約1時間搅拌する。反応終了後、析出した塩を除去後、溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1~10:1)にて精製することにより、標記化合物1.50gを得る。

NMR (CDCl₃) δ:

2. 93 (6H, s)、4. 36 (2H, s)、
4. 73 (2H, s)、7. 11 - 7. 28
(4H, m)、7. 39 - 7. 42 (2H, m)、

N-(ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール900mgをp-クロルベンソイルアミノマロン酸ジエチルナトリウム塩と反応させ、後処理し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=100:1~50:1)により精製して、5-[2,2-ビス(エトキシカルボニル)-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル]-2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール820mgを得る。

MR (CDCl₃) δ:

1. 31 (6H, m)、2. 72 (6H, m)、
3. 83 (2H, s)、4. 30 (6H, m)、
6. 77 (1H, d)、6. 9 - 7. 3 (5H,
m)、7. 39 (2H, d)、7. 4 - 7. 5
(2H, m)、7. 67 (2H, d)。

(b) (a)で得られた5-[2,2-ビス(エトキシカルボニル)-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル]-2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

365mgを実施例10の(b)と同様にエタノール中でアルカリ加水分解し、pH4~5にて析出する結晶を沪取し水洗、乾燥することにより、5·[2·カルボキシ·2·エトキシカルボニル·2·(p·クロルベンソイル)アミノエチル]·2·[(N,N·ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール280mgを得る。

NMR(DMSO-d₆) δ:

1. 20(3H, t), 2. 70(6H, s),
3. 66(2H, ABq), 4. 20(2H, m),
4. 60(2H, s), 6. 78(1H, d),
7. 0-7. 1(2H, m), 7. 18-
7. 32(3H, m), 7. 42(1H, d),
7. 52(2H, d), 7. 66(1H, s),
7. 75(2H, d)。

(c) (b)で得られた5·[2·カルボキシ·2·エトキシカルボニル·2·(p·クロルベンソイル)アミノエチル]·2·[(N,N·ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール233mgをN,N·ジメチルホルムアミド2mlに

溶解し、100°Cで約10分間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮乾固して、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=50:1)により精製して、5·[2·エトキシカルボニル·2·(p·クロルベンソイル)アミノエチル]·2·[(N,N·ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール180mgを得る。

NMR(CDCI₃) δ:

1. 29(3H, t), 2. 77(3H, s),
2. 93(3H, s), 3. 35(2H, m),
4. 22(2H, q), 4. 35(2H, ABq),
5. 04(1H, q), 6. 55(1H, d),
6. 88(1H, d), 7. 03(1H, br. s),
7. 12-7. 51(8H), 7. 64
(2H, d)。

実施例17: 5·[2·エトキシカルボニル·2·(p·クロルベンソイル)アミノエチル]·2·[(3,5·ジメチル·4·メトキシ·2·ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

ベンズイミダゾリジルメチルスルフィニル

3. 30(2H, dt), 3. 65·3. 66
(3H, s), 4. 13(2H, q), 4. 69
(3H, m), 7. 23(1H, d), 7. 48
(2H, d), 7. 52(2H, m), 7. 83
(2H, d), 7. 97·8. 15(1H, s),
8. 90(1H, d)。

実施例18: 5·[2·カルバモイル·2·(p·クロルベンソイル)アミノエチル]·2·[(3,5·ジメチル·4·メトキシ·2·ビリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

5·[2·エトキシカルボニル·2·(p·クロルベンソイル)アミノエチル]·2·[(3,5·ジメチル·4·メトキシ·2·ビリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール140mgをエタノール1mlに溶解し、氷浴下アンモニア水2mlを加え、室温で7~8時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、析出する結晶を沪取し、冷水で洗浄後乾燥させることにより、標記化合物90mgを得る。

二ル

5·[2·エトキシカルボキシ·2·(p·クロルベンソイル)アミノエチル]·2·[(3,5·ジメチル·4·メトキシ·2·ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール280mgを、塩化メチレン3mlに溶解し、-15°Cで冷却下これに70%m·クロロ過安息香酸117mgを塩化メチレン1mlに溶解して加え、-10~-5°Cで約30分間攪拌する。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンにて抽出する。

塩化メチレン層をチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去する。得られた残渣をヘキサン·ジエチルエーテル(1:2)で洗浄後、乾燥することにより、標記化合物250mgを得る。

NMR(DMSO-d₆:CDCI₃=10:1)

δ:

1. 11·1. 18(6H, t), 2. 13·
2. 14(3H, s), 2. 19(3H, s),

NMR(DMSO-d₆) δ:

2. 13 - 2. 14 (3H, s)、2. 18
(3H, s)、3. 18 (2H, dt)、
3. 64 - 3. 65 (3H, s)、
4. 63 - 4. 76 (3H, m)、7. 12
(1H, s)、7. 30 (1H, d)、7. 49
(2H, d)、7. 62 (1H, br s)、7. 8
3 (2H, d)、7. 98 - 8. 15 (1H,
s)、8. 64 (1H, d)。

実施例19： 5 - [2 - エトキシカルボニル -
2 - (p - クロルベンゾイル) アミノエチル] -
2 - [(3 - メチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル)
メチルスルフィニル] ベンズイミダゾール
5 - [2 - エトキシカルボニル - 2 - (p - ク
ロルベンゾイル) アミノエチル] - 2 - [(3 -
メチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチルチ
オ] ベンズイミダゾール 325mg を塩化メチレン
3. 6ml に溶解しこれに - 15℃ に冷却下 70%
m - クロロ過安息香酸 146mg を塩化メチレン 1
ml に溶解して加え、同温で約 30 分間搅拌する。
反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加

え、塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層
をチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で
洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去
する。得られた残渣をヘキサン - ジエチルエーテ
ル (1 : 2) で粉末とし、スラリー洗し沪取した
後、乾燥することにより、標記化合物 320mg を
得る。

NMR (DMSO-d₆) δ :

1. 10 - 1. 16 (3H, t)、2. 11 -
2. 12 (3H, s)、3. 21 - 3. 41 (2
H, m)、3. 84 - 3. 85 (3H, s)、
4. 11 (2H, q)、4. 65 - 4. 77 (3
H, m)、6. 88 - 6. 93 (1H, d)、
7. 2 - 7. 7 (3H, m)、7. 51 (2H,
d)、7. 83 (2H, d)、7. 97 -
8. 21 (1H, d)、8. 94 (1H, d)、
13. 47 (1H, br, s)。

実施例20： 5 - [2 - カルバモイル - 2 -
(p - クロルベンゾイル) アミノエチル] - 2 -
[(3 - メチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル)
メチルスルフィニル] ベンズイミダゾール

5 - [2 - エトキシカルボニル - 2 - (p - ク
ロルベンゾイル) アミノエチル] - 2 - [(3 -
メチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチルス
ルフィニル] ベンズイミダゾール 110mg をエタ
ノール 1ml に溶解し氷冷下アンモニア水 4ml を加
え室温で 3 時間反応させる。反応終了後、反応液
を減圧下濃縮し、析出する結晶を沪取し冷水で洗
か後乾燥させることにより、標記化合物 75mg を
得る。

NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 10 - 2. 11 (3H, s)、3. 18
(2H, m)、3. 85 (3H, s)、4. 63
- 4. 78 (3H, m)、6. 93 (1H, d)、
7. 12 (1H, s)、7. 30 (1H, d)、
7. 48 - 7. 53 (3H, m)、7. 61
(1H, s)、7. 82 (2H, d)、7. 97

• 8. 21 (1H, d)、8. 64 (1H, d)、
13. 56 (1H, br, s)。

実施例21： 5 - [2 - カルボキシ - 2 - (p
- クロルベンゾイル) アミノエチル] - 2 - [
(3 - メチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メ
チルスルフィニル] ベンズイミダゾール

5 - [2 - エトキシカルボニル - 2 - (p - ク
ロルベンゾイル) アミノエチル] - 2 - [(3 -
メチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチルス
ルフィニル] ベンズイミダゾール 110mg をエタ
ノール 1. 6ml に溶解し氷冷下 1N. 水酸化ナト
リウム 0. 4ml を加え室温で約 1 時間搅拌する。
反応終了後、反応液を pH 9 に調整し、減圧下濃
縮し、水層を塩化メチレンで洗浄後、セファデッ
クス LH-20 カラムクロマトグラフィー (50
% メタノール水) により精製し、目的物の分画を
採取し、濃縮乾燥することにより、標記化合物
80mg を得る。

NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 12 (3H, s)、3. 14 - 3. 50

(2H, m)、3.85 (3H, s)、4.29
 (1H, m)、4.64 (2H, ABq)、
 6.93 (1H, d)、7.11 (1H, d)、
 7.39 - 7.48 (4H, m)、7.71
 (2H, d)、7.92 (1H, d)、8.23
 (1H, d)。

実施例22： 5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-メルカブトベンズイミダゾール

5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール2.0gをエタノール50mlおよびN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、アンモニア水10mlを加え、60℃で搅拌しながら硫化水素ガスを15分間吹き込み、さらに同温で30分間反応させる。反応終了後、冷却して不溶物を除去し、反応液を減圧下濃縮乾固した後、酢酸エチルにて抽出し、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を留去する。

ついで、得られた残渣をN,N-ジメチルホル

ムアミド20mlに溶解し、二硫化炭素5mlを加えて、室温で約2時間反応させる。反応終了後、不溶物を沪別後、反応液を減圧下濃縮し、エタノールより結晶化することにより、標記化合物1.8gを得る。

NMR (DMSO-d₆:CD₃OD=5:1)

δ:

1.16 (3H, t)、3.16 (2H, dq)、
 4.11 (2H, q)、4.64 (1H, m)、
 7.05 - 7.10 (3H)、7.51 (2H,
 d)、7.82 (2H, d)、8.89 (1H,
 d)。

FDMS: m/z 404 (M⁺ + 1)

実施例23： 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-メルカブトベンズイミダゾール

5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール5.0gをN,N-ジメチルホルムアミド45mlに懸濁し、アンモニア水15mlを

加え、60℃で搅拌しながら硫化水素ガスを30分間吹き込み、さらに同温で30分間反応させる。反応終了後、冷却して不溶物を除去し、反応液を減圧下濃縮乾固した後、乾燥する。

ついで、得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに溶解し、二硫化炭素10mlを加えて、室温で3~4時間反応する。反応終了後、不溶物を沪別後、反応液を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテル・酢酸エチルで洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液でpH 8~9に調整して溶解する。不溶物を沪去し、塩酸酸性にて析出する結晶を沪取し、水洗、乾燥することにより、標記化合物4.1gを得る。

NMR (DMSO-d₆:CD₃OD=5:1)

δ:

3.08 (2H, dq)、4.65 (1H, m)
 7.00 - 7.17 (3H)、7.48 (2H,
 d)、7.81 (2H, d)、8.57 (1H,
 d)。

FDMS: m/z 375 (M⁺ + 1)

実施例24： 5-(2-(N,N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-メルカブトベンズイミダゾール

5-(2-(N,N-ジメチルカルバモイル)-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール1.55gより実施例22と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物1.36gを得る。

NMR (DMSO-d₆:CD₃OD=5:1)

δ:

2.90 (3H, s)、2.94 (3H, s)、
 3.05 (2H, dq)、5.05 (1H, q)、
 7.0 - 7.1 (3H)、7.50 (2H, d)、
 7.86 (2H, d)、8.82 (1H, d)。

FDMS: m/z 403 (M⁺ + 1)

実施例25： 5-(2-カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-メルカブトベンズイミダゾール

5-(2-エトキシカルボニル-2-(p-

ロルベンゾイル)アミノエチル)・2・1・3・ベンゾゼレナジアゾール410mgをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、4N.NaOH 1mlを加え、室温で1時間反応させる。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、塩酸酸性より析出する結晶を汎取し、水洗後、乾燥することにより、標記化合物330mgを得る。

NMR(DMSO-d₆:CD₃OD=5:1)

δ :

3.17(2H,d,q), 4.62(1H,m)
7.02-7.12(3H), 7.50(2H,
d), 7.81(2H,d), 8.87(1H,
d).

EIMS:m/z 375(M⁺)

実施例26: 5-(2-アセチルアミノ-2-エトキシカルボニルエチル)-2-メルカブトベンズイミダゾール

5-(2-アセチルアミノ-2-エトキシカルボニルエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール9.55gをエタノール200mlに溶解し、

アンモニア水45mlを加え、60℃で搅拌しながら硫化水素ガスを10分間吹き込み、さらに同温度で30分間反応させる。反応終了後、冷却して不溶物を除去し、反応液を減圧下濃縮乾固する。ついで、得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド8mlに溶解し、二硫化炭素14mlを加え、60℃で約30分間反応させる。反応終了後、不溶物を汎別後、反応液を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテル・酢酸エチルで洗浄後、粉末として採取し、乾燥することにより、標記化合物7.84gを得る。

NMR(DMSO-d₆:CDCl₃=5:1)

δ :

1.17(3H,t), 1.84(3H,s),
2.99(2H,m), 4.09(2H,m),
4.51(1H,m), 6.94(1H,d),
7.02(2H,m), 8.16(1H,d),
12.35(1H,s), 12.37(1H,s)

FDMS:m/z 307(M⁺)

実施例27: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2-メルカブトベンズイミダゾール

5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール1.9gを実施例22と同様に反応し、不溶物を除去後、反応液を減圧下濃縮乾固し、乾燥した残渣をN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、二硫化炭素7mlを加えて、室温で3時間反応させる。反応終了後、実施例26と同様に後処理することにより、標記化合物1.7gを得る。

NMR(DMSO-d₆) δ :

1.75(3H,s), 2.74(1H,t),
3.01(1H,d), 4.41(1H,m),
7.03(4H,m), 7.45(1H,s),
8.01(1H,d), 12.43(1H,s),
12.48(1H,s).

EIMS:m/z 362(M⁺)

実施例28: 5-(2-アセチルアミノ-2-(n-プロピル)カルバモイル)エチル)-2-メルカブトベンズイミダゾール

5-(2-アセチルアミノ-2-(n-プロピル)カルバモイル)エチル)-2,1,3-ベンゾゼレナジアゾール1.3gを実施例27と同様に反応し、後処理することにより、標記化合物1.08gを得る。

NMR(DMSO-d₆) δ :

0.69-0.80(6H), 1.32-
1.50(4H), 1.81(3H,s),
2.75-3.30(6H), 4.83(1H,
q), 6.95-7.30(3H), 8.27
(1H,d).

EIMS:m/z 362(M⁺)

実施例29: 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ビリジル)ベンズイミダゾール

5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベ

ンソイル)アミノエチル]・2・メルカブトベンズイミダゾール940mgを乾燥したN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに塩酸カリウム690mgおよび、2-クロルメチル-3,5-ジメチル-4-メトキシピリジン塩酸塩580mgをN,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解した液を加え、80°Cで1.5時間反応させる。反応終了後、塩化メチレンにて抽出し、塩化レチメン留を水および食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=25:1)にて精製することにより、標記化合物820mgを得る。

NMRスペクトルデータは、実施例6の化合物のスペクトルデータと一致していた。

以下、実施例29と同様にして、2-クロルメチル-3,5-ジメチル-4-メトキシピリジンの代わりに、(A) 2-クロルメチル-3-メチル-4-置換ピリジンまたは2-クロルメチルビ

リジンあるいは2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルクロライドおよび5-[2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル]-2-メルカブトベンズイミダゾールを出発原料として、実施例30~33の標記化合物を得る。

実施例30: 5-[2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル]-2-(13-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(A) 2-クロルメチル-3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン

NMR(DMSO-d₆) δ:

2.24(3H, s), 3.31(2H, d),
4.66(1H, m), 4.68(2H, s),
1.85(2H, q), 7.05-7.56(5H), 7.47(2H, d), 7.81(1H, d), 7.83(1H, d), 8.28(1H, d), 8.57(1H, m), 12.46(1H, d).

実施例31: 5-[2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル]-2-(13-メチル-4-(2,2,3,3-テトラフルオロ-1-プロポキシ)-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(A) 2-クロルメチル-3-メチル-4-(2,2,3,3-テトラフルオロ-1-プロポキシ)ピリジン

NMR(DMSO-d₆) δ:

2.24(3H, s), 2.9-3.4(2H, m), 4.04(1H, m), 4.64-4.72(2H, m), 4.68(2H, s), 6.57(1H, t), 7.00-7.58(5H), 7.47(2H, d), 7.82(2H, m), 8.26(1H, m), 8.58(1H, m), 12.46(1H, br, s)。

実施例32: 5-[2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル]-2-(1-2-ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾ

(A) 2-クロルメチルピリジン

NMR(DMSO-d₆) δ:

3.05(1H, q), 3.19(1H, q), 4.82(2H, s), 4.89(1H, m), 7.05-7.85(10H), 8.50(1H, m), 8.58(1H, d)。

実施例33: 5-[2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル]-2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

(A) 2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルクロライド

NMR(CDCl₃:CD₃OD=5:1) δ:

2.88(6H, s), 3.19(1H, q), 3.27(1H, q), 4.43(2H, s), 4.85(1H, q), 7.06(1H, q), 7.12(1H, d), 7.16(1H, d), 7.27(1H, d), 7.32(1H, m), 7.37(2H, d), 7.45(1H, dd), 7.63(1H, d), 7.68(2H, d),

実施例34： 5・[2・(N,N・ジメチルカルバモイル)・2・(p・クロルベンソイル)アミノエチル]・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

5・[2・(N,N・ジメチルカルバモイル)・2・(p・クロルベンソイル)アミノエチル]・2・メルカプトベンズイミダゾール4.03gを乾燥したN,N・ジメチルホルムアミド6mlに懸濁し、これに炭酸カリウム2.76gおよび2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジン塩酸塩2.30gを加え、80℃で3時間反応させる。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、得られる残渣を実施例29と同様に精製することにより、標記化合物4.90gを得る。

NMR(CDCI₃) δ:

2.26(3H, s), 2.57(3H, br, s), 2.83(3H, s), 3.23(2H,

5.34(1H, q), 7.01(1H, q), 7.11-7.19(2H), 7.25-7.30(2H), 7.41(2H, d), 7.47(1H, dd), 7.58(1H, d), 7.75(2H, d)。

実施例36： 5・(2・アセチルアミノ・2・カルバモイルエチル)・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジンと5・(2・アセチルアミノ・2・カルバモイルエチル)・2・メルカプトベンズイミダゾールを実施例29と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR(CDCI₃) δ:

1.92(3H, s), 2.25(3H, s), 3.15(2H, m), 3.91(3H, s), 4.55(2H, s), 4.73(1H, m), 6.80(1H), 6.88(1H), 7.05(1H), 7.20(1H), 8.35(1H)。

m), 3.91(3H, s), 4.37(2H, s), 5.34(1H, m), 6.79(1H, d), 7.02(1H, d), 7.18(1H, d), 7.40(2H, d), 7.45(1H, br, s), 7.74(2H, d), 8.35(1H, d)。

実施例35： 5・[2・(N,N・ジメチルカルバモイル)・2・(p・クロルベンソイル)アミノエチル]・2・[(2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

実施例33と同様に、2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジンの代わりに、2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルクロライドを5・[2・(N,N・ジメチルカルバモイル)・2・(p・クロルベンソイル)アミノエチル]・2・メルカプトベンズイミダゾールと反応させ、後処理し精製することにより、標記化合物を得る。

NMR(CDCI₃:CD₃OD=5:1) δ:

2.80-2.90(12H), 3.05-3.20(2H), 4.44(2H, ABq),

実施例37： 5・(2・アセチルアミノ・2・カルバモイルエチル)・2・[(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

実施例35と同様に2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジンの代わりに、2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルクロライドと5・(2・アセチルアミノ・2・カルバモイルエチル)・2・メルカプトベンズイミダゾールを反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR(CDCI₃) δ:

1.93(3H, s), 2.90(6H, s), 3.09(2H, m), 4.35(2H, s), 4.70(1H, q), 7.00(1H, d), 7.10-7.20(4H), 7.24(1H, d), 7.45(1H, d)。

実施例38： 5・(2・アセチルアミノ・2・カルバモイルエチル)・2・[(3・メチル・2・ブテニルオキシ)・2・ピリジル]メチ

ルチオ] ベンズイミダゾール

参考例10で説明される2・ヒドロキシメチル・4・(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ビリジンに塩化チオニルを実施例1の(a)と同様に反応させて得られる、2・クロルメチル・4・(3・メチル・2・ブテニルオキシ)ビリジン塩酸塩と、5・(2・アセチルアミノ・2・カルバモイルエチル)・2・メルカブトベンズイミダゾールを実施例29と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR(CDCI₃) δ:

1.76(3H, s), 1.81(3H, s),
1.98(3H, s), 3.08(1H, q),
3.22(1H, q), 4.29(2H, s),
4.58(2H, d), 4.73(1H, q),
5.45(1H, m), 5.55(1H, br.
s), 6.11(1H, br. s), 6.50
(1H, d), 6.78(1H, q), 6.87
(1H, d), 7.05(1H, d), 7.36
-7.52(3H), 8.43(1H, d).

実施例39: 5・(2・アセチルアミノ・2・(N, N・ジ(n・プロピル)カルバモイル)エチル)・2・((3・メチル・4・メトキシ・2・ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシビリジンと5・(2・アセチルアミノ・2・(N, N・ジ(n・プロピル)カルバモイル)エチル)・2・メルカブトベンズイミダゾールを実施例29と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR(CDCI₃) δ:

0.80(6H), 1.20-1.60(4H),
1.99(3H, s), 2.25(3H, s),
2.55-3.15(5H), 3.44(1H,
m), 3.90(3H, s), 4.35(2H,
s), 5.12(1H, q), 6.41(1H,
d), 6.78(1H, d), 7.02(1H,
d), 7.30-7.53(3H), 8.37
(1H, d)。

実施例40: 5・(2・アセチルアミノ・2・(N, N・ジ(n・プロピル)カルバモイル)エチル)・2・(2・(N, N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシビリジンの代わりに2・(N, N・ジメチルアミノ)ベンジルクロライドと5・(2・アセチルアミノ・2・(N, N・ジ(n・プロピル)カルバモイル)エチル)・2・メルカブトベンズイミダゾールを実施例29と同様に反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR(CDCI₃) δ:

0.80(6H), 1.30-1.55(4H),
1.98(3H), 2.60-3.10(6H),
2.92(6H, s), 3.40(1H, br.
s), 4.38(2H, s), 5.10(1H,
m), 6.40(1H, br. s), 7.0-
7.53(7H)。

実施例41: 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・((3, 5・ジメチル・4・メトキシ・2・ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・メルカブトベンズイミダゾール1.0gを乾燥したN, N・ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム6.90gおよび、2・クロルメチル・3, 5・ジメチル・4・メトキシビリジン塩酸塩5.80gをN, N・ジメチルホルムアミド3mlに溶解した液を加え、80℃で3時間反応させる。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を水および食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1~50:
1)にて精製することにより、標記化合物1.11gを得る。

NMRスペクトルデータは、実施例4の化合物の

スペクトルデータと一致していた。

以下、実施例41と同様にして、2・クロルメチル・3・5・ジメチル・4・メトキシピリジンの代わりに、(A) 2・クロルメチル・3・置換または無置換・4・置換ピリジンあるいは2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルクロライドおよび5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・メルカブトベンズイミダゾールを出発原料として、実施例42~44の標記化合物を得る。

実施例42： 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・((3・メチル・4・メトキシ・2・ビリジル)メチルチオ)ベンズイミダゾール

(A) 2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジン

NMRスペクトルデータは、実施例10の化合物のスペクトルデータと一致していた。

実施例43： 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・((13・メチル・4・(2,2,2・トリフルオロエトキシ)・2・ビリジル)メチルチオ)ベンズイミダゾール

(A) 2・クロルメチル・3・メチル・4・(2,2,2・トリフルオロエトキシ)ビリジン

NMRスペクトルデータは、実施例13の化合物のスペクトルデータと一致していた。

実施例44： 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・(2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ)ベンズイミダゾール

(A) 2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルクロライド

NMRスペクトルデータは、実施例16の化合物のスペクトルデータと一致していた。

実施例45： 5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・((4・シクロプロビルメトキシ・2・ビリ

ル・4・メトキシ・2・ビリジル)メチルチオ)ベンズイミダゾール

(A) 2・クロルメチル・4・シクロプロビルメトキシピリジン

参考例11で調製される2・ヒドロキシメチル・4・シクロプロビルメトキシピリジンより、実施例8(3)と同様に反応することにより得られる2・クロルメチル・4・シクロプロビルメトキシピリジン塩酸塩を用いる。

NMR(CDCI₃) δ：

0.35(2H, m), 0.69(2H, m),
1.2-1.37(4H, m), 3.30-
3.45(2H, m), 3.89(2H, d),
4.2-4.3(4H, m), 5.08(1H,
m), 6.58(1H, d), 6.82(1H,
dd), 6.88(1H, d), 6.98(1H,
dd), 7.33(1H, d), 7.39(2H,
d), 7.49(1H, d), 7.68(2H,
d), 8.37(1H, d).

実施例46： 5・(2・アセチルアミノ・2・エトキシカルボニルエチル)・2・(3・メチ

ル・4・メトキシ・2・ビリジル)メチルチオ)ベンズイミダゾール

5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・メルカブトベンズイミダゾールの代わりに5・(2・アセチルアミノ・2・エトキシカルボニルエチル)・2・メルカブトベンズイミダゾールを出発原料として、実施例32と同様にして、2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジンを反応させ、後処理することにより、標記化合物を得る。

NMR(CDCI₃) δ：

1.25(3H, t), 1.98(3H, s),
2.26(3H, s), 3.22(2H, d),
3.91(3H, s), 4.18(2H, q),
4.37(2H, s), 4.88(1H, m),
5.95(1H, d), 5.78(1H, d),
6.92(1H, d), 7.28(1H, d),
7.44(1H, br, s), 8.37(1H,
d).

実施例47： 5・(2・アセチルアミノ・2・エトキシカルボニルエチル)・2・[(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

2・クロルメチル・3・メチル・4・メトキシピリジンの代わりに2・(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルクロライドと5・(2・アセチルアミノ・2・エトキシカルボニルエチル)・2・メルカプトベンズイミダゾールを出発原料として、実施例45と同様に標記化合物を得る。

NMR (CDCl₃) δ:

1. 24 (3H, t)、1. 96 (3H, s),
2. 94 (6H, s)、3. 20 (2H, m),
4. 16 (2H, m)、4. 37 (2H, s),
4. 87 (1H, m)、5. 94 (1H, d),
6. 88 (1H, dd)、7. 13 - 7. 31
(5H)、7. 49 (1H, dd)。

実施例48： 5・(2・カルボキシ・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・[(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベ

ンズイミダゾール

5・(2・エトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・[(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール540mgをエタノール8mlに溶解し、氷冷下1N. 水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え、室温で約2時間反応させる。反応終了後、反応液を中和後、減圧下濃縮し、塩酸酸性pH1～2で酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮乾固することにより、標記化合物390mgを得る。

NMR (CDCl₃) δ:

2. 78 (3H, s)、2. 82 (3H, s),
3. 46 (2H, br, s)、4. 29 (2H,
s)、5. 01 (1H, m)、6. 7 - 7. 5
(10H)、7. 75 (2H, d)。

実施例49： 5・(2・アセチルアミノ・2・カルボキシエチル)・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイ

ミダゾール

5・(2・アセチルアミノ・2・エトキシカルボニルエチル)・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール530mgをエタノール6mlに溶解し、氷冷下1N. 水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え、室温で約1時間反応させる。反応終了後、反応液を中和後、減圧下濃縮し、水を加え塩酸酸性pH1～2に調整し、ダイアイオンHP-20 (15～30%アセトン水にて溶出)で精製し、凍結乾燥することにより、標記化合物400mgを得る。

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 78 (3H, s)、2. 21 (3H, s),
3. 02 (2H, dq)、3. 86 (3H, s),
4. 42 (1H, m)、4. 67 (2H, s),
5. 95 (1H, d)、7. 00 (1H, d),
7. 2 - 7. 4 (2H, m)、8. 16 (1H,
d)、8. 26 (1H, d)、12. 53 (1H,
br, s)。

実施例50： 5・(2・アセチルアミノ・2・カルボキシエチル)・2・[(N,N・ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

実施例47の化合物を実施例49と同様にアルカリで脱エステル化し、精製することにより、標記化合物を得る。

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 78 (3H, s)、2. 69 (6H, s),
2. 86 - 3. 14 (2H, m)、4. 42 (1
H, m)、4. 62 (2H, s)、6. 96 -
7. 43 (3H)、8. 15 (1H, m),
12. 46 (1H, m)。

実施例51： 5・(2・(5・メチル・2・オキソ・1,3・ジオキソール・4・イル)メトキシカルボニル・2・(p・クロルベンゾイル)アミノエチル)・2・[(3・メチル・4・メトキシ・2・ピリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

(a) 実施例42の化合物540mgを実施例48と同様に脱エステル化し、酢酸エチル抽出するこ

とにより5-[2-(カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール380mgを得る。

(b) (a)で得られた5-[2-(カルボキシ-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール265mgを乾燥したN,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、氷浴下4-ブロモメチル-5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール110mgおよび硫酸水素ナトリウム175mgを加え、同温で30分間攪拌後、さらに室温で一晩反応させる。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下留去する。得られた残渣にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)にて精製することにより、標記化合物240mgを得る。

NMR(CDC13)δ:

4.36(2H, ABq), 4.86(2H, ABq), 5.07(1H, m), 6.53(1H, d), 6.85(1H, d), 7.1-7.4(5H), 7.39(2H, d), 7.49(1H, d), 7.66(2H, d)。

実施例53: 5-[2-(アセチルアミノ-2-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル)メトキシカルボニルエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール

NMR(CDC13)δ:

2.00(3H, s), 2.10(3H, s), 2.26(3H, s), 3.21(2H, m), 3.91(3H, s), 4.39(2H, s), 4.84(2H, ABq), 4.91(1H, m), 5.91(1H, d), 6.79(1H, d), 5.89(1H, dd), 7.43(1H, d), 8.40(1H, d)。

実施例54: 5-[2-(アセチルアミノ-2-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ-

2.11(3H, s), 2.26(3H, s), 3.34(2H, ABq), 3.91(3H, s), 4.38(2H, ABq), 4.84(1H, d), 4.94(1H, d), 5.08(1H, q), 6.55(1H, d), 6.78(1H, d), 6.91(1H, dd), 7.29(1H, br, s), 7.38(2H, d), 7.44(1H, d), 7.66(2H, d), 8.33(1H, d)。

以下、実施例48~50の化合物を、実施例51(b)と同様に反応し、精製することにより、実施例52~54の標記化合物を得る。

実施例52: 5-[2-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル)メトキシカルボニル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

NMR(CDC13)δ:

2.07(3H, s), 2.74(3H, s), 2.88(3H, s), 3.33(2H, m),

ル-4-イル)メトキシカルボニルエチル]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルチオ]ベンズイミダゾール

NMR(CDC13)δ:

1.99(3H, s), 2.05(3H, s), 2.96(6H, s), 3.18(2H, m), 4.39(2H, q), 4.81(2H, ABq), 4.91(1H, m), 5.86(1H, d), 6.85(1H, d), 7.14-7.31(5H), 7.50(1H, dd)。

実施例55: 5-[2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル]-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

5-[2-カルバモイル-2-(p-クロルベンゾイル)アミノエチル]-2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]ベンズイミダゾール630mgを乾燥した塩化メチレン12mlに溶解し、-15℃で70%m·クロロ過安息香酸293mgを加え、同温で15分

間反応させる。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlを加え、析出物を沪取し、水および塩化メチレンで洗浄後、乾燥することにより、標記化合物600mgを得る。

NMRスペクトルデータは、実施例18の化合物のスペクトルデータと一致していた。

以下、実施例30～33の化合物を実施例55と同様に反応させ、後処理することにより、実施例56～59の標記化合物を得る。

実施例56： 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2-(13-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d₆) δ:

2.16・2.17(3H, s), 3.16
(2H, dt), 4.65-4.82(3H, m)
4.88(2H, q), 7.07(1H, d),
7.11(1H, s), 7.29(1H, d),
7.48-7.53(3H, m), 7.61(1

H, s), 7.82(2H, d), 8.27(1H, m), 8.64(1H, d), 13.47
(1H, br, s)。

実施例57： 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2-(13-メチル-4-(2,2,3,3-テトラフルオロ-1-プロポキシ)-2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d₆) δ:

2.18・2.20(3H, s), 3.17
(2H, m), 4.62-4.81(5H, m),
6.64(1H, t), 7.05(1H, d),
7.10(1H, s), 7.25(1H, d),
7.46(2H, d), 7.50(1H, d),
7.59(1H, s), 7.83(2H, d),
8.25(1H, m), 8.61(1H, d)。

実施例58： 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2-(2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d₆: CD₃OD-5:1)

δ:

3.12(1H, q), 3.27(1H, q),
4.62-4.75(3H), 7.20-
7.85(10H), 8.49(1H)。

実施例59： 5-(2-カルバモイル-2-(p-クロルベンソイル)アミノエチル)-2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d₆: CD₃OD-5:1)

δ:

2.55(6H), 3.09-3.16(1H),
3.28-3.33(1H), 4.72-
4.79(3H), 6.95-7.60(7H),
7.45(2H, d), 7.84(2H, d)。

以下、実施例36～38の化合物を実施例55と同様に酸化反応し、反応終了後、反応液にジエチルエーテルを加え、得られる析出物を水および塩化メチレンで洗浄後、乾燥することにより、実施例61～62のは記化合物を得る。

実施例60： 5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエチル)-2-(3-メチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d₆) δ:

1.76(3H, s), 2.14(3H, s),
2.85(1H, q), 3.12(1H, q),
3.86(3H, s), 4.47(1H, m),
4.69(1H, d), 4.78(1H, d),
6.91-7.03(2H), 7.19(1H,
d), 7.40-7.56(3H), 8.03
(1H, d), 8.24(1H, d)。

実施例61： 5-(2-アセチルアミノ-2-カルバモイルエルチ)-2-(2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR(DMSO-d₆) δ:

1.76(3H, s), 2.60(6H, s),
2.85(1H), 3.12(1H), 4.44
-4.52(2H), 4.77(1H, d),

7. 00 - 8. 10 (8H)。

実施例62: 5 - (2 - アセチルアミノ - 2 - カルバモイルエチル) - 2 - [(4 - (3 - メチル - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル) ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 65 (3H)、1. 74 (6H)、
2. 85 (1H, m)、3. 11 (1H, m)、
4. 42 - 4. 55 (3H)、4. 58 (1H, d)、
4. 68 (1H, d)、5. 39 (1H, m)、
6. 85 - 8. 32 (8H)。

以下、実施例34～35、実施例39～41、実施例43～47および実施例51～54の化合物を実施例19と同様に酸化反応させ、後処理することにより、実施例63～76の標記化合物を得る。

実施例63: 5 - (2 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - 2 - (p - クロルベンゾイル) アミノエチル) - 2 - [(3 - メチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル] ベンズ

5. 11 (1H, m)、6. 99 (1H, m)、
7. 19 (1H, d)、7. 28 (2H, m)、
7. 51 (2H, d)、7. 58 (2H, m)、
7. 87 (2H, d)、8. 89 (1H, d)、
13. 49 (1H, s)。

実施例65: 5 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (N, N - ジ(n - プロピル) カルバモイル) エチル) - 2 - [(3 - メチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル] ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

0. 75 (6H)、1. 25 - 1. 55 (4H)
1. 77 (3H, s)、2. 11 (3H, s)、
2. 90 (1H, m)、2. 96 - 3. 20 (5H)、
3. 84 (3H, s)、4. 67 - 4. 94 (3H)、
6. 95 - 8. 35 (7H)。

実施例66: 5 - (2 - アセチルアミノ - 2 - (N, N - ジ(n - プロピル) カルバモイル) エチル) - 2 - [(2 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルスルフィニル) ベンズイミダゾール

イミダゾールNMR (DMSO-d₆) δ:

2. 11 - 2. 15 (3H, s)、2. 83 (3H, s)、2. 98 (3H, s)、3. 15 (2H, m)、3. 85 (3H, s)、4. 72 - 4. 73 (2H, ABq)、5. 11 (1H, m)、6. 89 - 6. 93 (1H, d)、
7. 26 - 7. 34 (1H, d)、7. 51 (2H, d)、7. 55 (1H, br. s)、
7. 87 (2H, d)、7. 98 - 8. 21 (1H, d)、8. 90 (1H, dd)。

実施例64: 5 - (2 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - 2 - (p - クロルベンゾイル) アミノエチル) - 2 - [(2 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルスルフィニル) ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

2. 51 - 2. 55 (6H, s)、2. 83 (3H, s)、2. 99 (3H, s)、3. 21 (2H, m)、4. 61 (2H, d)、

NMR (DMSO-d₆) δ:

0. 75 (6H)、1. 22 - 1. 52 (4H)
1. 77 (1. 5H, s)、1. 79 (1. 5H, s)、2. 59 (6H)、2. 90 (1H, m)、
2. 95 - 3. 10 (4H)、3. 15 (1H, m)、4. 48 (1H, d)、4. 76 (1H, d)、4. 90 (1H, m)、6. 97 - 7. 63 (7H)、8. 32 (1H, br. s)。

実施例67: 5 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - (p - クロルベンゾイル) アミノエチル) - 2 - [(3, 5 - ジメチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル] ベンズイミダゾール

NMRスペクトルデータは、実施例17の化合物のスペクトルデータと一致していた。

実施例68: 5 - (2 - エトキシカルボニル - 2 - (p - クロルベンゾイル) アミノエチル) - 2 - [(13 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル] ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 18 (3H, t)、2. 17 (3H, s)、
 3. 17-3. 52 (2H)、4. 11 (2H,
 q)、4. 65-4. 91 (3H)、7. 05
 (1H)、7. 25 (1H)、7. 50 (1H)、
 7. 52 (2H, d)、7. 62 (1H)、
 7. 83 (2H, d)、8. 27 (1H)、
 8. 96 (1H, d)。

実施例69: 5 - [(2 - エトキシカルボニル -
 2 - (p - クロルベンゾイル) アミノエチル] -
 2 - [(2 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジル
 スルフィニル) ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 30 (3H)、2. 60 (6H)、
 3. 30-3. 45 (2H)、4. 22 (2H)、
 4. 43 (1H, m)、4. 79 (1H, m)、
 5. 10 (1H, m)、6. 63 (1H)、
 6. 95-7. 70 (10H)。

実施例70: 5 - [(2 - エトキシカルボニル -
 2 - (p - クロルベンゾイル) アミノエチル] -

3. 86 (3H, s)、4. 06 (2H, q)、
 4. 49 (1H, m)、4. 73 (2H, q)、
 6. 95 (1H, d)、7. 1-7. 6 (3H,
 m)、8. 06-8. 24 (1H, d)、
 8. 34 (1H, m)、13. 49 (1H, s)。

実施例72: 5 - [(2 - アセチルアミノ - 2 -
 エトキシカルボニルエチル] - 2 - [(2 - (N,
 N - ジメチルアミノ) ベンジルスルフィニル) ベ
 インズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 31 (3H, t)、1. 80 (3H, s)、
 2. 60 (6H, s)、3. 02 (1H, m)、
 3. 13 (1H, dd)、4. 06 (2H, m)、
 4. 45-4. 53 (2H, m)、4. 77 (1
 H, dd)、7. 03 (1H, t)、7. 10-
 7. 65 (6H, m)、8. 33 (1H, d)、
 13. 48 (1H, b r, s)。

実施例73: 5 - [(2 - (5 - メチル - 2 - オ
 キソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキ
 シカルボニル - 2 - (p - クロルベンゾイル) ア
 ミノエチル] - 2 - [(2 - (N, N - ジメチルア
 ミノ) ベンジルスルフィニル) ベンズイミダゾー
 ル

2 - [(4 - シクロプロピルメトキシ - 2 - ピリ
 ジル) メチルスルフィニル] ベンズイミダゾールNMR (DMSO-d₆) δ:

0. 26 (2H, m)、0. 55 (2H, m)、
 1. 07-1. 20 (4H, m)、3. 17-
 3. 34 (2H, m)、3. 63-3. 77 (2
 H, m)、4. 12 (2H, q)、4. 56 (1
 H, dd)、4. 63-4. 72 (2H, m)、
 6. 78 (1H, d)、6. 82 (1H, m)、
 7. 23 (1H)、7. 52 (2H, dd)、
 7. 62 (1H)、7. 80 (2H, dd)、
 8. 27 (1H, m)、8. 93 (1H, d)。

実施例71: 5 - [(2 - アセチルアミノ - 2 -
 エトキシカルボニル) - 2 - [(3 - メチル - 4
 - メトキシ - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル]

ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 10-1. 12 (3H, t)、1. 80
 (3H, s)、2. 13-2. 18 (3H, s)、
 3. 0-3. 5 (2H, m)、3. 85-

ミノエチル] - 2 - [(3 - メチル - 4 - メトキ
 シ - 2 - ピリジル) メチルスルフィニル] ベンズ
 イミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

2. 11 (3H, s)、2. 50 (3H, s)、
 3. 25-3. 35 (2H)、4. 68-4. 8
 (3H)、4. 94-5. 05 (2H)、6. 9
 -8. 25 (5H)、7. 52 (2H, d)、
 7. 83 (2H, d)、9. 01 (1H, d)。

実施例74: 5 - [(2 - (5 - メチル - 2 - オ
 キソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキ
 シカルボニル - 2 - (p - クロルベンゾイル) ア
 ミノエチル] - 2 - [(2 - (N, N - ジメチルア
 ミノ) ベンジルスルフィニル) ベンズイミダゾー
 ル

NMR (DMSO-d₆) δ:

2. 13-2. 14 (3H, s)、2. 31
 (3H, s)、2. 58-2. 70 (3H, s)、
 3. 2-3. 4 (2H, m)、4. 45 (1H,
 m)、4. 75 (1H, m)、5. 02 (3H,

m)、6. 9 - 7. 9 (7H)、7. 51 (2H),
d)、7. 82 (2H, d)、8. 99 (1H,
m)。

実施例75: 5 - [2 - アセチルアミノ - 2 -
(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソ-
ル - 4 - イル) メトキシカルボニルエチル] - 2 -
[(3 - メチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジル)
メチルスルフィニル] ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 80 - 1. 87 (3H, s)、2. 10 ·
2. 11 (3H, s)、2. 15 - 2. 19 (3
H, s)、3. 10 (2H, m)、3. 86 (3
H, s)、4. 53 (1H, m)、4. 73 ·
4. 93 (2H, ABq)、4. 96 - 5. 04
(2H, s)、6. 94 - 6. 96 (1H, d)、
7. 15 - 7. 90 (4H)、8. 08 ·
8. 26 (1H, d)、8. 42 (1H, dd)。

実施例76: 5 - [2 - アセチルアミノ - 2 -
(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソ-
ル - 4 - イル) メトキシカルボニルエチル] - 2 -

4. 69 (2H, dq)、7. 10 (1H, d)、
7. 45 (4H, m)、7. 72 (2H, d)、
7. 95 (1H, d)、8. 17 (1H, s)、
13. 65 (1H, br, s)。

実施例78: 5 - [2 - カルボキシ - 2 - (p -
クロルベンゾイル) アミノエチル] - 2 - [
(3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ
エトキシ) - 2 - ピリジル] メチルスルフィニル]

ベニズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

2. 20 (3H, s)、3. 15 (1H, q)、
3. 41 (1H, m)、4. 25 (1H, m)、
4. 55 (1H, m)、4. 79 (1H, m)、
4. 87 (2H, q)、6. 96 (1H, d)、
7. 06 (1H, d)、7. 35 (1H, d)、
7. 38 (1H, s)、7. 45 (2H, d)、
7. 72 (2H, d)、7. 86 (1H, d)、
8. 31 (1H, d)。

実施例79: 5 - [2 - カルボキシ - 2 - (p -
クロルベンゾイル) アミノエチル] - 2 - [2

- (2 - (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルス
ルフィニル] ベニズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 80 - 1. 81 (3H, s)、2. 12
(3H, s)、2. 61 - 2. 62 (6H, s)、
3. 10 (2H, m)、4. 54 (1H, m)、
4. 62 - 4. 92 (2H, q)、4. 96 ·
5. 01 (2H, s)、7. 0 - 7. 9 (7H)、
8. 42 (1H, m)。

以下、実施例67～72の化合物を実施例12
と同様に脱エステル化し、精製することにより実
施例77～81の標記化合物を得る。

実施例77: 5 - [2 - カルボキシ - 2 - (p -
クロルベンゾイル) アミノエチル] - 2 - [
(3, 5 - ジメチル - 4 - メトキシ - 2 - ピリジ
ル) メチルスルフィニル] ベニズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

2. 15 - 2. 17 (3H, s)、2. 19
(3H, s)、3. 1 - 3. 4 (2H, m)、
3. 66 (3H, s)、4. 30 (1H, m)、

- (N, N - ジメチルアミノ) ベンジルスルフィ
ニル] ベニズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

2. 60 (6H, s)、3. 15 - 3. 40
(2H)、4. 22 (1H, m)、4. 42 (1
H, q)、4. 68 (1H, q)、6. 95 -
7. 43 (6H)、7. 45 (2H, d)、
7. 72 (2H, d)、7. 83 (1H)。

実施例80: 5 - [2 - カルボキシ - 2 - (p -
クロルベンゾイル) アミノエチル] - 2 - [
(4 - シクロプロピルメトキシ - 2 - ピリジル)
メチルスルフィニル] ベニズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

0. 25 (2H, m)、0. 54 (2H, m)、
1. 14 (1H, m)、3. 32 (2H, m)、
3. 71 (2H, m)、4. 27 (1H, m)、
4. 56 (1H, dd)、4. 64 (1H, dd)、
6. 77 (1H, s)、6. 84 (1H, dd)、
7. 09 (1H, d)、7. 43 (2H, m)、
7. 46 (2H, d)、7. 72 (2H, d)、

7. 91 (1H, d)、8. 28 (1H, d)。
 実施例81: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-2-[(3-メチル-4-メトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 77・1. 78 (3H, s)、2. 16・2. 17 (3H, s)、2. 9-3. 6 (2H, m)、3. 86 (3H, s)、4. 15 (1H, m)、4. 62 (1H, d)、4. 77 (1H, dd)、6. 87-7. 44 (4H)、8. 25・8. 27 (1H, d)。

実施例82: 5-(2-アセチルアミノ-2-カルボキシエチル)-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

NMR (DMSO-d₆) δ:

1. 77 (3H, s)、2. 62 (6H, s)、3. 11 (2H, dq)、4. 12 (1H, q)、4. 47 (1H, dd)、4. 74 (1H, dd)

100 mM塩化カリウム25μlおよび25mMアデノシン3リン酸50μlを含むpH7. 4の緩衝液300μlを添加して37°Cで15分間反応させ、ついで過濾してくる無機リン酸をJukka K. Heinonen らの方法 (Anal. Biochem. 113, 313-317, 1981) により比色定量 (390-420nm) することにより求めた。酵素阻害率(%)は5mM塩化カリウムを加えた場合と加えない場合の無機リン酸の量の差を求め、これを被験化合物を添加しない对照実験の測定値における百分率で表示した。各種化合物について得られた阻害効果は第1表に示す通りであった。

7. 00-7. 46 (8H)。

C: 試験例

(1) H⁺ + K⁺ - ATPase 阻害活性

ブタ胃より調製したH⁺ + K⁺ - ATPase (タンパク質: 10 μg) を用いて、この酵素 10 μlを含有する溶液195 μlに被験化合物 5 μlを添加し、これを37°Cで30分間反応させた後、反応液中のH⁺ + K⁺ - ATPase の残存活性を測定することにより、被験化合物のH⁺ + K⁺ - ATPase 阻害活性の試験を実施した。被験化合物は、予めジメチルスルホキシドに溶解したもの用い、反応系における被験化合物の濃度が1×10⁻⁵モル濃度になるように加えた。また、酵素反応は、2 mMピペラジン-N, N'-ビス(2-エタンスルホン酸)を含むパイプス・トリス(2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール)緩衝液(Pipes-Tris-buffer)中でpH6. 1およびpH7. 4にて行い、H⁺ + K⁺ - ATPase の残存活性は、得られた反応液に25 mM塩化マグネシウム40 μl、

第1表

被験化合物	H ⁺ + K ⁺ - ATPase 阻害率(%)	
	pH7. 4	pH6. 1
実施例21の化合物	94. 6	96. 6
実施例78の化合物	29. 4	85. 0
実施例79の化合物	33. 1	81. 6
実施例80の化合物	54. 6	99. 3
実施例81の化合物	60. 7	95. 0
実施例82の化合物	20. 4	60. 5
実施例73の化合物	78. 8	87. 8
実施例75の化合物	65. 8	90. 8
実施例18の化合物	18. 4	43. 1
実施例59の化合物	45. 8	80. 1
実施例63の化合物	89. 3	99. 1
実施例61の化合物	0	49. 1
実施例62の化合物	13. 9	84. 2
実施例65の化合物	78. 9	93. 0
オメプラゾール	55. 5	98. 2
NC-1300	90. 3	100

(2) 水没拘束ストレス潰瘍に対する作用

Wistar系雄性ラット（7週齢にて日本チャールス・リバー株式会社より購入）を1週間の予備飼育ののち、体重約200gのものについて水没ストレス潰瘍抑制効果の実験を行なった。被験化合物を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に均一に懸濁し、10mg/kg、30mg/kgの投与量で経口投与した。

ストレスの負荷は、動物を18時間絶食させたのち拘束ゲージに収容し、20~22℃の水中に胸骨剣状突起まで没すことにより行い、6時間の拘束水没ストレスを施した。被験化合物の投与は、各動物1回、拘束水没ストレス負荷1時間前とした。ストレス負荷後、動物はすべて頭椎脱臼により屠殺し、胃を摘出し、胃内に5%ホルマリン液5mlを注入した。固定した胃は、さらに5%ホルマリン液に約30分間没し、その後大嚢側にそつて切開して胃潰瘍標本とした。標本に認められた点状および線状の潰瘍病変の長径をノギスで測定し、その和より潰瘍係数(Ulcer Index)を求め、

抑制効果を検討した。

0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を経口投与した対照群と比較した結果、投与量10mg/kgで、次第に21、81、82の標記化合物を各々、β-サイクロデキストリンとモル比1:1で混合し調製した化合物を経口投与した群に於て、いずれも抑制効果が認められた。

出願人代理人 佐藤 一雄

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	
// A 61 K 31/415 31/44	ACL		
⑦発明者 平沼 豊一	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 薬品研究所内	明治製薬株式会社	
⑦発明者 鶴岡 崇士	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 薬品研究所内	明治製薬株式会社	
⑦発明者 平野 文也	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 薬品研究所内	明治製薬株式会社	
⑦発明者 湯田 康勝	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 薬品研究所内	明治製薬株式会社	
⑦発明者 西尾 元宏	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 薬品研究所内	明治製薬株式会社	
⑦発明者 町並 智也	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 薬品研究所内	明治製薬株式会社	
⑦発明者 柴原 聖至	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 薬品研究所内	明治製薬株式会社	
⑦発明者 井上 重治	神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 薬品研究所内	明治製薬株式会社	